

CLIVAGE SELECTIF DES ESTERS METHYLIQUES EN MILIEU APROTIQUE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention chimique

par

Bernard SIEGFRIED

d'YVOIRE (Haute-Savoie, France)

Thèse N° 1667

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CLIVAGE SELECTIF DES ESTERS METHYLIQUES EN MILIEU APROTIQUE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention chimique

par

Bernard SIEGFRIED

d'YVOIRE (Haute-Savoie, France)

Thèse N° 1667

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1974

La Faculté des sciences, sur le préavis du professeur-assistant P. Muller, directeur de thèse et d'une Commission composée du professeur ordinaire K. Schaffner (Faculté des sciences) et de Messieurs C. Wentrup, privat-docent (Université de Lausanne) et P. Savignac, Maître de recherches (CNRS, Université de Paris VI), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 août 1974

Le doyen :
Jean Muller

Thèse No 1667



Ce travail a été effectué dans les laboratoires du département de chimie organique de l'Université de Genève, sous la direction du professeur Paul Müller, de 1970 à 1974.

Je tiens à lui exprimer ma vive reconnaissance pour m'avoir témoigné toute sa confiance dans l'acheminement de ce projet en me prodiguant conseils et encouragements dans la réalisation de ma thèse. En outre, je remercie le professeur Paul Müller pour m'avoir fait bénéficier d'un stage aux Etats-Unis chez le professeur M.P. Doyle pendant l'été 1973 (Hope College, Holland, Michigan).

Je tiens à remercier également les professeurs K. Schaffner (Genève) et C. Wentrupp (Université de Lausanne) qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.

Je garde une vive reconnaissance envers le docteur P. Savignac (Université de Paris VI) pour nos nombreuses discussions, ainsi que ses précieuses critiques dans la rédaction.

Je remercie le professeur J.C. Justice (Université de Paris VI) pour le traitement sur ordinateur de nos données conductimétriques.

Mes remerciements s'adressent aussi à Mademoiselle Nadine Guillou par sa contribution à la réalisation de cette thèse.

Mes collègues du département de chimie organique ont toujours su faire régner autour de moi une atmosphère de profonde amitié et de sympathie qui a facilité mon travail; je les en remercie très vivement.

A MON FILS DAVID

TABLE DES MATIERES

	page
Introduction générale	1
1. <u>Etude du mécanisme</u> B_{Al}^2	5
1.1 Aspects théoriques	5
1.2 Mécanisme B_{Ac}^2	6
1.3 Mécanisme A_{Ac}^2	7
1.4 Inconvénients de l'hydrolyse classique	8
1.5 Hydrolyse sélective	10
1.6 Aspects et applications du mécanisme B_{Al}^2	12
1.6.1 Historique	12
1.6.2 Exemples de réactions B_{Al}^2	16
2. <u>Influence du solvant sur l'évolution d'une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire.</u>	23
2.1 Historique	23
2.2 Solvants protiques et dipolaires aprotiques	24
2.2.1 Polarité des solvants	26
2.2.2 Accélération de la vitesse de substitution nucléophile	27
2.2.3 Inversion de l'échelle de réactivité des halogénures	28
2.2.4 Essais d'interprétation de l'influence du solvant sur une réaction S_N^2	29
2.3 Solvatation et réactivité des nucléophiles anioniques en milieu protique et aprotique	31

2.3.1 Solvation des sels	32
2.3.2 Solvation des anions	32
2.3.3 Coefficient d'activité de Parker	34
2.3.4 Interprétation des variations de la vitesse de réaction sur le profil énergétique	39
3. <u>Influence des cations et des paires d'ions</u>	42
3.1 Dissociation	42
3.2 Influence de la nature du cation	43
3.3 Constantes de dissociation	45
3.4 Vitesse relative des paires d'ions et des ions libres	50
4. <u>Résultats et discussion</u>	52
4.1 Etude de l'effet de solvant	52
4.1.1 Effet de solvant sur la vitesse de la réaction entre le méthyle et l'anion bromure	52
4.1.2 Influence de la constante diélectrique et des propriétés caractéristiques des solvants sur la vitesse de réaction S_N2	55
4.1.3 Relation entre les coefficients d'activité de Parker et les résultats cinétiques	57
4.2 Etude de la dissociation	61
4.2.1 Etude de la réactivité des halogénures de lithium dans la pyridine et de l'influence des paires d'ions sur leur réactivité dans une réaction S_N2	61

4.2.2	Dissociation des halogénures de lithium dans le solvant Pyridine-DMF 83.3%	69
4.3	Influence du cation et des paires d'ions sur la nucléophilie des halogénures dans le HMPT	73
4.3.1	Etude cinétique entre l'éthyle tosylate et les halogénures de lithium, sodium, ammonium et tétra-n-butyle ammonium	73
4.3.2	Etude de la conductivité des halogénures de lithium, tétra-n-butyle ammonium et d'ammonium dans le HMPT	77
4.3.3	Influence des polyéthers macrocycliques sur la vitesse de réaction : éthyle tosy- late/bromure de lithium dans le HMPT	83
4.3.4	Réactivité des paires d'ions	84
4.3.5	A propos de la validité des équations de conductance	87
4.4	Nucléophilie de l'anion bromure dans des mélanges HMPT-THF	89
4.5	Réactivité de l'anion bromure avec différents tosylates dans le HMPT	90
4.6	Conclusion	92
4.6.1	Accélération considérable des S_N2 en milieu aprotique	92
4.6.2	Rôle exceptionnel du HMPT	93
5.	<u>Applications de notre système cinétique à la décar- boxylation d'ester β-cétoniques et au clivage d'es- ters carboxyliques</u>	95

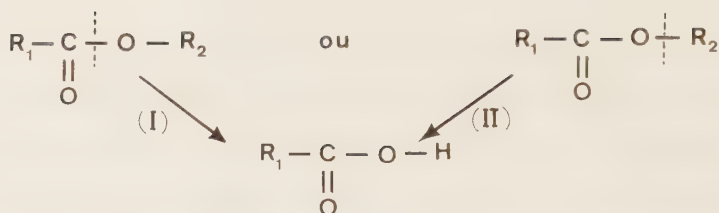
5.1 Décarboxylation d'esters β -cétoniques	95
5.2 Réactions du cyanure de sodium dans le HMPT avec les esters para-substitués de l'acide benzoïque	101
5.3 Preuve du mécanisme B_{A1}^2	105
6. <u>Réactions de compétition entre les esters méthyli- ques et éthyliques d'acides carboxyliques</u>	107
7. <u>Conclusion</u>	113
8. <u>Partie expérimentale</u>	114
8.1 Purification et synthèse des différents composés	114
8.1.1 Réactifs nucléophiles	114
8.1.2 Purification des solvants	114
8.2 Synthèse des substrats	116
8.2.1 Synthèse des tosylates	116
8.2.2 Esters β -Cétoniques	117
8.2.2.1 Diméthyle adipate	117
8.2.2.2 2-carbométhoxycyclopentanone	118
8.2.2.3 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone	119
8.2.2.4 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone	119
8.2.2.5 Adipate d'isopropyle	120
8.2.2.6 2-carboisopropoxycyclopentanone	120
8.2.2.7 2-benzyle-2-carboisopropoxycyclopentanone	121
8.2.2.8 Adipate de ter-butyle	121
8.2.2.9 2-carboterbutoxycyclopentanone	122
8.2.2.10 2-benzyle-2-carboterbutoxycyclopentanone	122
8.2.3 Esters aromatiques para-substitués	122

8.3	Identification du produit secondaire <u>18</u> lors de la décarboxylation de la 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone	123
8.4	Réactions de compétition	124
8.5	Analyse conductimétrique	125
8.6	Analyse cinétique	129
8.6.1	Cinétique par UV sous des conditions pseudo 1er ordre	129
8.6.2	Cinétique par titration sous des conditions pseudo premier ordre	132
8.6.3	Cinétique par RMN	134
8.6.3.1	Conditions pseudo premier ordre avec le système : Halogénures de lithium dans la pyridine-DMF	134
8.6.3.2	Conditions de second ordre avec le systè- me : Cyanure de sodium-HMPT avec les es- ters β -cétoniques	138
8.6.4	Cinétique par CPV sous des conditions pseudo premier ordre	139
9.	<u>Résumé</u>	141
10.	<u>Bibliographie</u>	145

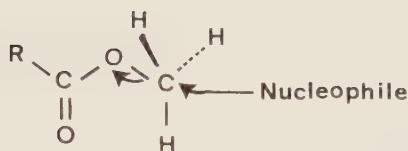
INTRODUCTION

Un problème classique en chimie organique, consiste à employer des conditions douces et des méthodes spécifiques pour effectuer de nouvelles synthèses. Une possibilité qui a été fréquemment utilisée, est de protéger une fonction qui pourrait éventuellement réagir et engendrer la réaction voulue dans la molécule, puis finalement régénérer cette fonction sous des conditions qui n'affectent pas le squelette de la molécule. S'il existe plus de 350 méthodes générales décrites dans plus de 1600 publications [1] pour protéger les diverses fonctions aldéhydes, cétone, alcool, thiol, amine, phénol, il y a très peu d'exemples pour protéger et régénérer une fonction acide. Citons l'hydrogénéolyse sélective des esters benzyliques [2, 3] et le clivage sélectif des esters ter-butyliques en milieu acide anhydre [4]. Toutes ces méthodes sont très limitées et ne sont pas sélectives aux seuls esters méthyliques. Alors nous avons cherché à développer un procédé simple et sélectif pour transformer un ester méthylique en son acide correspondant.

L'hydrolyse d'un ester en son acide se fait en principe par deux mécanismes : par rupture soit de la liaison acyle-oxygène (I), soit par la liaison alkyle-oxygène (II).



Si nous pouvons orienter le clivage de la liaison alkyle-oxygène en attaquant l'atome de carbone sp^3 à l'aide d'agents nucléophiles, la sélectivité du clivage des esters méthyliques par rapport aux autres fonctions esters sera plus grande. E. Cherbulliez a employé des halogénures métalliques en milieu aprotique pour synthétiser des acides carboxyliques à partir d'esters. Cependant, ces réactions exigent des températures élevées et des temps de réaction assez longs, c'est-à-dire des conditions trop vigoureuses pour être transposées à des molécules sensibles [5]. Par exemple, F. Elsinger [6] utilisa l'iodure de lithium dans la 2,4,6-collidine pour transformer le 2-benzyle 2-carbométhoxy cyclopentanone en 2-benzyle cyclopentanone. Cette réaction s'effectue à 172°C en 19 heures avec un rendement de 72-76%. Elle donnait un clivage unique O-alkyle sans rupture de la liaison O-acyle. Cette réaction voulue correspond à une substitution nucléophile bimoléculaire sur l'atome de carbone "alcool" avec comme groupe partant le carboxylate :



Notre approche pour la réussite consiste donc à chercher un excellent solvant et un puissant nucléophile pour pouvoir abaisser la température de cette réaction de substitution bimoléculaire. L'étude systématique de l'effet de solvant va être entreprise à l'aide d'une réaction S_N2 typique entre le bromure de lithium et le méthyle tosylate [7] . S'il est possible de trouver le meilleur solvant, il faudra encore chercher l'agent nucléophile le plus réactif dans ce solvant, pour effectuer à température modérée le déplacement des groupes carboxylates qui sont de très mauvais groupes partants. La combinaison du meilleur solvant avec l'agent nucléophile le plus puissant serait à tester sur la réaction bien connue de F. Elsingher [6] afin de comparer les rendements et la sélectivité de la réaction, ainsi que l'augmentation de la vitesse. Ensuite, nous pourrions essayer de cliver sélectivement des esters méthyliques en présence d'autres esters (éthyliques par exemple) puisque le rapport entre les constantes de vitesse d'une S_N2 entre un groupe méthylique et éthylique est élevé (30-150) [8] comparé à l'hydrolyse où il n'est que de deux ou trois [9] .

Le problème consiste donc à cliver les esters méthyliques par une réaction de substitution nucléophile sur l'atome de carbone "alcool" (mécanisme $B_{Al}2$) que nous allons étudier en détail.

1. ETUDE DU MECANISME B_{Al}²

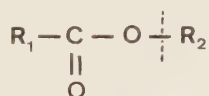
1.1. Aspects théoriques

L'hydrolyse classique des esters carboxyliques est bien connue [9,10]. Elle peut être acide ou basique avec possibilité de rupture des liaisons acyle-oxygène ou alkyle-oxygène, et suivre une loi cinétique de premier ordre ou de second ordre, soit huit mécanismes possibles. On peut les classer en deux types :

- ceux qui impliquent la rupture de la liaison O-acyle :



- ceux qui impliquent la rupture de la liaison O-alkyle :



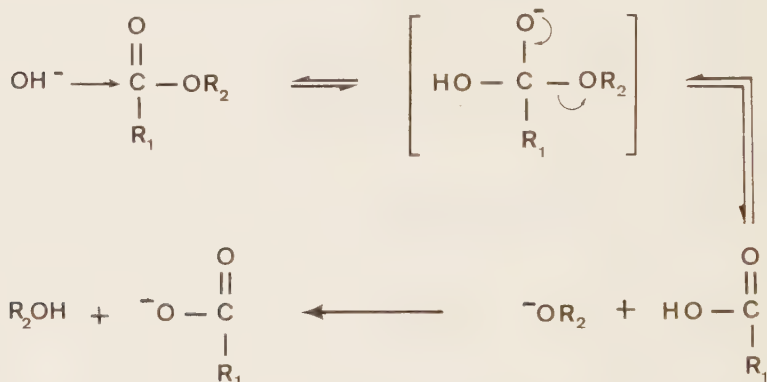
Ces réactions étant catalysées en milieu basique ou neutre (B) et acide (A), nous adopterons la nomenclature suivante de Ingold [8] :



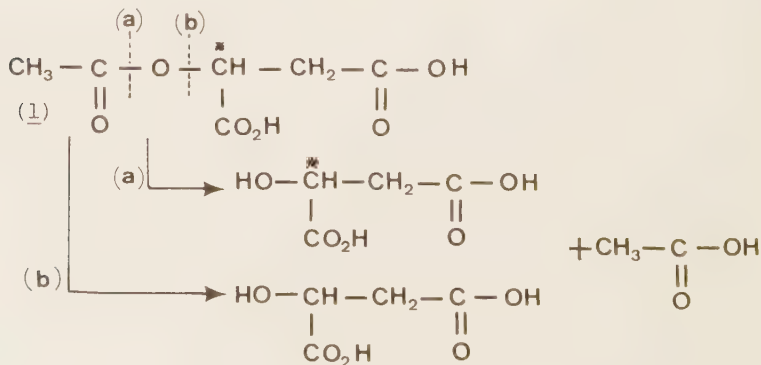
- B ou A signifiant mécanisme "basique et neutre" ou "acide"
- Ac ou Al représentant le mode de rupture : O-acyle ou O-alkyle
- 1 ou 2 étant la molécularité de réaction.

1.2. Mécanisme B_{AC}2

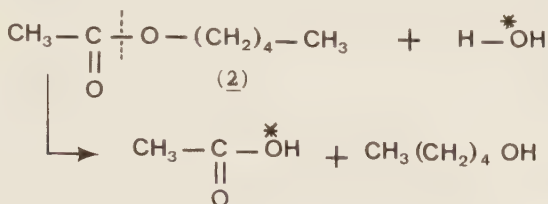
Le mécanisme le mieux connu est l'hydrolyse alcaline des esters carboxyliques qui suit une loi cinétique de deuxième ordre, avec rupture de la liaison acyle-oxygène [9]. Il est symbolisé par B_{AC}2. Le mécanisme proposé est une substitution nucléophile bimoléculaire de l'anion sur le carbonyle ; il implique le passage par un état de transition où l'atome de carbone de la fonction ester est tétraédrique.



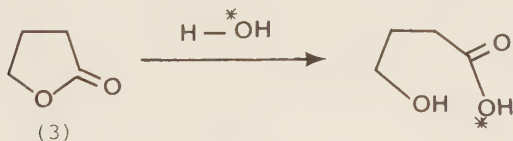
B. Holmberg en 1912 le met en évidence en utilisant l'acide O-acétylémalique (1), optiquement actif [11].



Si la rupture a lieu suivant (b), il y a racémisation ; mais si elle se produit suivant (a), il y a rétention de configuration de l'acide malique formé et c'est ce qui a bien été observé. En 1934, Polany et Szabo [12] employèrent de l'eau enrichie en isotope ^{18}O pour hydrolyser l'acétate de n-amyle (2).



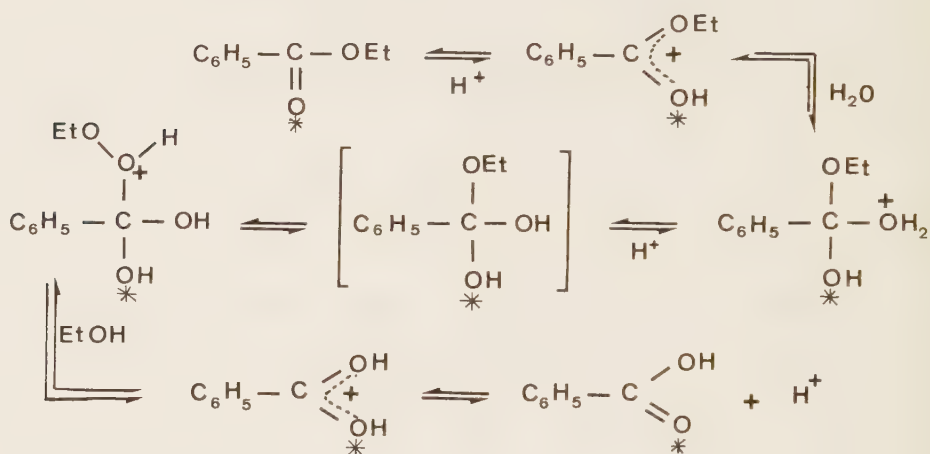
L'incorporation de l'isotope ^{18}O dans l'acide acétique formé, prouve le clivage de la liaison acyle-oxygène de l'ester 2. De même, ce clivage acyle-oxygène fut étendu sans équivoque par Long et Friedman [13] à l'hydrolyse alcaline de la γ -butyrolactone (3).



1.3. Mécanisme $A_{AC}2$

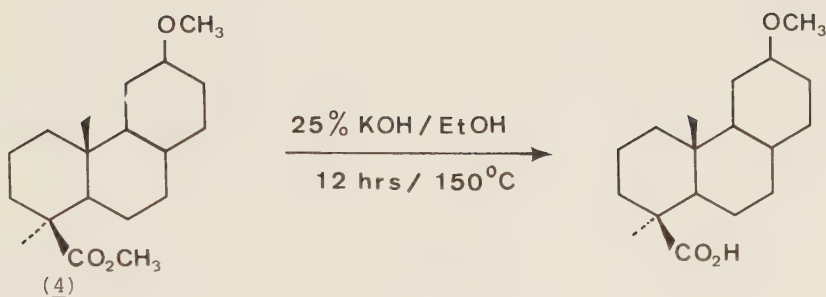
En milieu acide, la plupart des esters (excepté ceux où le carbonyle est entouré de groupements encombrants), sont hydrolysés suivant le mécanisme $A_{AC}2$. Ce dernier suit une loi de second ordre, avec rupture de la liaison acyle-oxygène.

Bender l'a montré par hydrolyse de l'ester éthylique de l'acide benzoïque, enrichi en isotope ^{18}O [14] dans l'eau additionnée de quantité catalytique d'acide perchlorique.

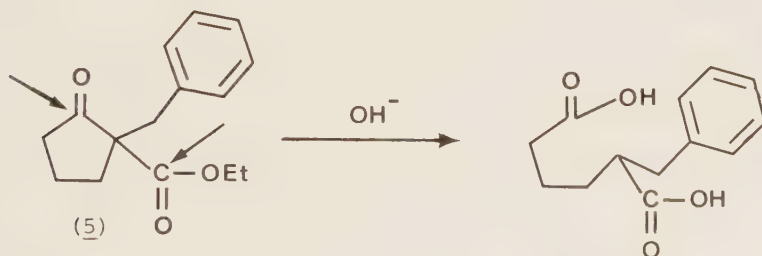


1.4. Inconvénients de l'hydrolyse classique

L'attaque du carbonyle est assujettie à l'empêchement stérique. Par exemple, l'hydrolyse de l'O-méthyle-podocarpate (4) demande de sévères conditions [15].



Si dans une même molécule plusieurs fonctions carbonyles coexistent, l'attaque se fera sur toutes les fonctions. Ainsi la saponification d'un ester β -cétonique (5) conduit à la fois à l'hydrolyse de la fonction ester et à l'ouverture du cycle [1].



De plus, les rapports des vitesses d'hydrolyse d'esters carboxyliques méthyliques et éthyliques ne sont pas très élevés, comme le montre le tableau 1.

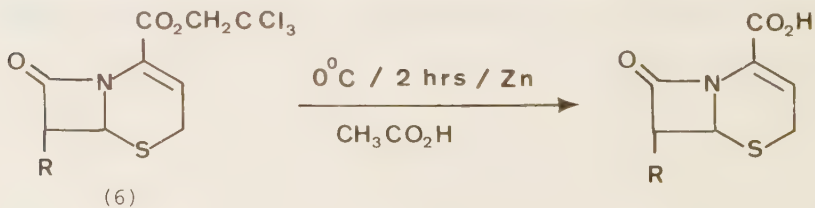
Tableau 1

ESTERS DE L'ACIDE	SOLVANT	k_{Me}/k_{Et}	REF.
Acétique	70% Acétone	2.3	[16]
Propionique	"	2.9	[16]
Benzoïque	60% Acétone	3.1	[17]
"	60% Dioxane	3.1	[18]

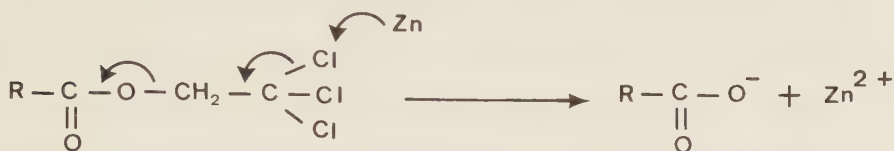
Si une molécule contient plusieurs fonctions esters, il sera difficile de transformer sélectivement une seule des fonctions, sans toucher aux autres ! L'hydrolyse sélective n'est seulement possible qu'avec quelques esters particuliers.

1.5. Hydrolyse sélective

Si pour la plupart des groupes fonctionnels on connaît un grand nombre de groupes protecteurs, il existe très peu de procédés simples de protection des fonctions acides. Parmi les mieux connus, citons le groupe β - β - β -trichloroéthyle qui a été utilisé par Woodward et Col. dans la synthèse de la céphalosporine (6) [19,20]. L'étape finale de la réaction consiste à chasser le groupe protecteur trichloroéthyle (rendement 70 %).



Ces auteurs utilisant le zinc qui est une source d'électrons dans cette élimination concertée.



La fonction ester t-butylique, insensible à l'hydrogénolyse et à l'hydrolyse basique, est aussi utilisée [21] ; on régénère l'acide en traitant l'ester à température ordinaire par l'acide de trifluoroacétique. Le groupe protecteur ester benzylique est aisément éliminé par hydrogénolyse [2,22]. Nafkens a même utilisé le groupe phthalimidométhyle pour protéger la fonction carboxylique dans un peptide [23], mais les rendements sont relativement faibles lorsqu'on veut régénérer l'acide (24 heures à 213°C), avec un rendement de 50 % en utilisant le thiophénate de sodium [24].

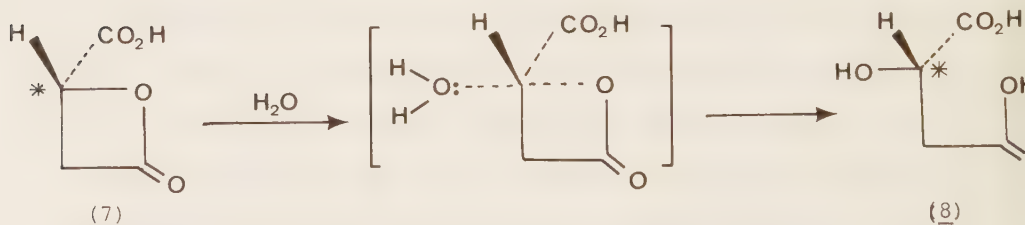
Ces méthodes, si élégantes soient-elles, nécessitent souvent pour la molécule des conditions trop rigoureuses, soit pour introduire la fonction ester, soit pour régénérer l'acide (acide ou base peuvent détruire d'autres groupes dans la molécule). Comme Sheehan l'a fait remarquer [24], l'hydrogénolyse des esters est incompatible avec la présence dans la molécule de fonctions sensibles aux conditions opératoires. Du reste, le problème le plus important n'est pas résolu, lorsque nous ne voulons transformer qu'une seule des fonctions. Il faudrait protéger

sélectivement . Tous ces processus sont très longs et après chaque étape, le rendement global diminue. Par contre, les esters méthyliques sont souvent obtenus dans le commerce ou facilement au laboratoire par réaction des acides avec le diazo-méthane. L'hydrolyse sélective de ces esters représente donc un aspect intéressant, en vue de son application à la synthèse.

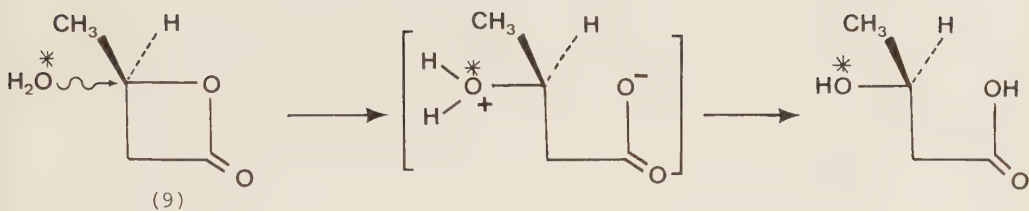
1.6. Aspects et applications du mécanisme B_{A1}

1.6.1. Historique

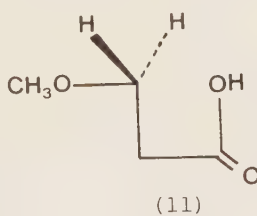
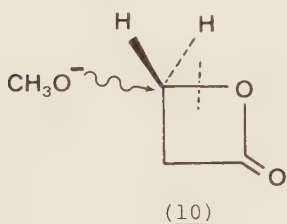
C'est Ingold et Col. qui, pour la première fois montrèrent clairement ce mécanisme [25]. En milieu neutre, l'hydrolyse du β -malolactonate (7) conduit à l'acide malolactonique (8).



L'attaque a lieu sur le carbone asymétrique par une substitution nucléophile bimoléculaire avec inversion de configuration, la liaison O-alkyle étant rompue. Deux ans plus tard, Olson et Miller [26] confirmèrent ce mécanisme en hydrolisant la β -butyrolactone (9) en milieu neutre avec de l'eau enrichie en isotope ¹⁸O.

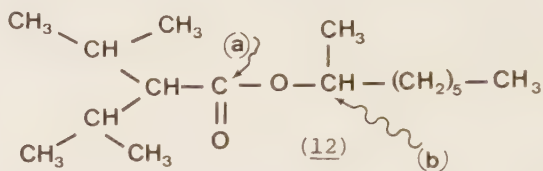


La rupture de la liaison était O-alkyle. De même, Long et Purchase [27] hydrolysèrent en milieu neutre la β -propiolactone pour confirmer ce mécanisme $B_{Al}2$; ils trouvèrent une vitesse de réaction quatre fois plus rapide que pour la β -butyrolactone [8]. Une étude similaire de Bartlett et Rylander [28] avec la méthanolyse du β -propiolactone (10), permet d'isoler l'acide β -méthoxy propionique (11), ce qui montre une nouvelle fois l'attaque nucléophile sur le carbone alkyle avec rupture de la liaison O-alkyle.

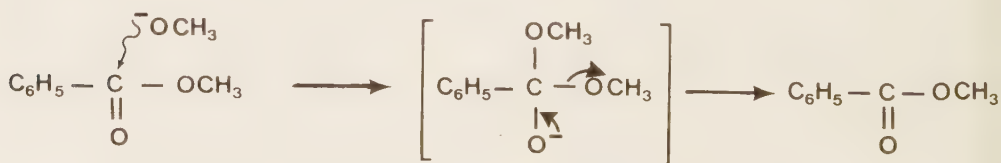


Mais en milieu neutre, la réaction $B_{Al}2$ est souvent masquée par le mécanisme $B_{Ac}2$, beaucoup plus rapide, car les esters carboxyliques sont attaqués préférentiellement sur le carbonyle avec une rupture acyle-oxygène. Traynham et Battiste [29]

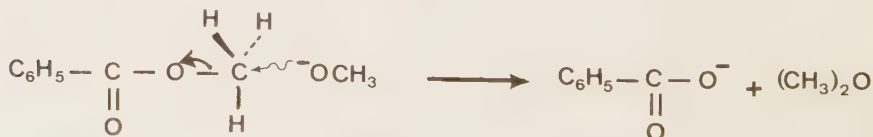
ont essayé de saponifier dans le méthanol des esters stériquement encombrés au niveau du carbonyle (a), comme le diisopropyle acétate de s-octyle (12), dans l'espoir de favoriser l'attaque C-alkyle (b).



Même après vingt jours de reflux, aucune trace d'éther s-octylique n'a été détectée ! Par contre, avec des esters aromatiques méthyliques, la réaction B_{A1}^2 a pu être observée. Bunnet [30] a piégé l'éther diméthylrique formé par l'action du méthylate de sodium dans le méthanol sur le méthyle benzoate avec 74 % de rendement. Dans ce système particulier, la réaction B_{AC}^2 n'est qu'une réaction de transestérification très rapide qui régénère le produit de départ.

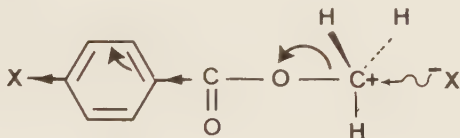


Ainsi le processus B_{A1}^2 plus lent, put être observé :

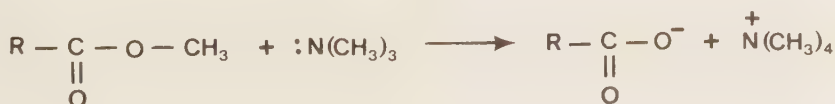


Cette réaction est bimoléculaire et ce n'est donc qu'un cas particulier de substitution S_N2 .

Ainsi, après vérification de l'inversion de configuration par Ingold et l'emploi de solvant enrichi en isotope lourd par Olson et Miller, Bunnet prouva par l'isolement du produit de substitution, l'éther diméthylque, que l'attaque se fait réellement sur le carbone méthylique de la fonction ester. Cette rupture alkyle-oxygène provoque le départ du groupe carboxylate, et il semble que cette réaction soit favorisée par le pouvoir électro-attracteur du groupe phényle, qui oriente l'attaque nucléophile en créant une déficience électronique sur le carbone sp^3 et stabilise la charge négative du carboxylate.



Cette observation est confirmée par les résultats de Hammet et Pfluger [31] qui comparent cinétiquement la réaction de la triméthylamine avec neuf esters méthyliques carboxyliques, pour donner des sels d'ammonium quaternaires par rupture alkyle-oxygène.

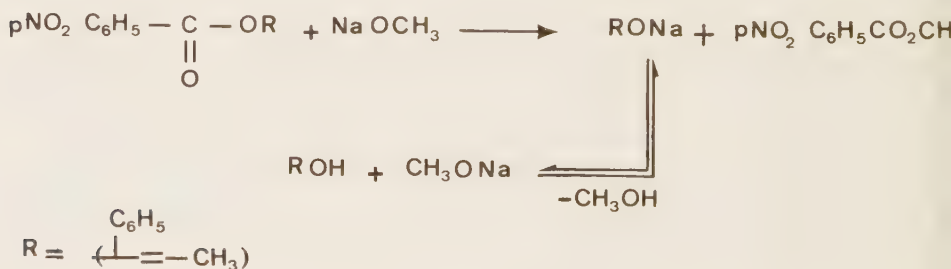


La vitesse de réaction croît avec l'acidité, par exemple, le méthyle benzoate est transformé 2.7 fois plus vite que le méthyle acétate en acide correspondant. Donc l'effet électro-attracteur du groupe R augmente la vitesse de la rupture O-alkyle. Cet effet est aussi observé dans les réactions S_N2 .

1.6.2. Exemples de réactions $B_{A1}2$

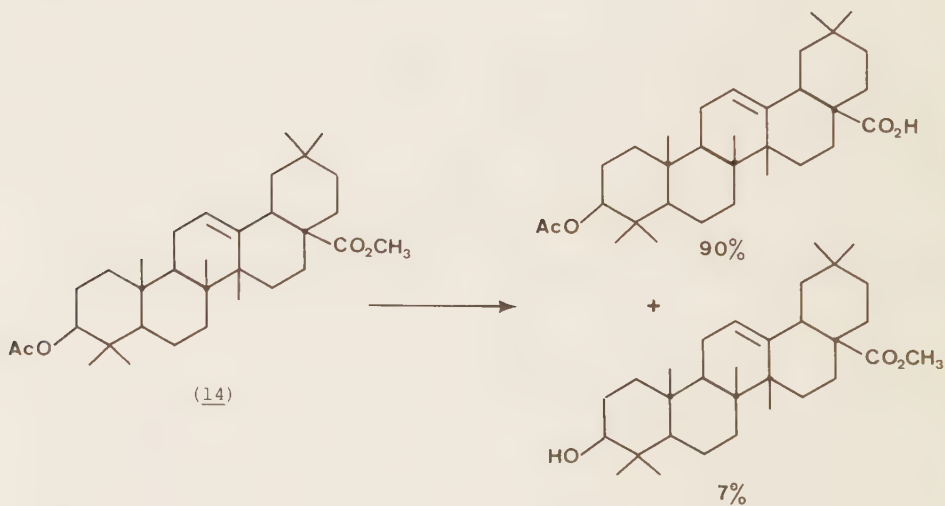
Plusieurs travaux confirmèrent ce nouveau type de réaction : Bunton et Col. [32] mirent aussi en évidence le mécanisme $B_{A1}2$, lors de la méthanolyse basique du 2,4,6-triméthyle phényle benzoate. Sneen et Rosenberg [33] mesurèrent la vitesse de réaction du α -méthyl γ -phényl allyl para nitrobenzoate (13) avec le méthylate de sodium dans le méthanol à 65°C. La cinétique suit effectivement une loi de second ordre. Le schéma réactionnel est le suivant :

D'abord une réaction rapide d'interchange ester,

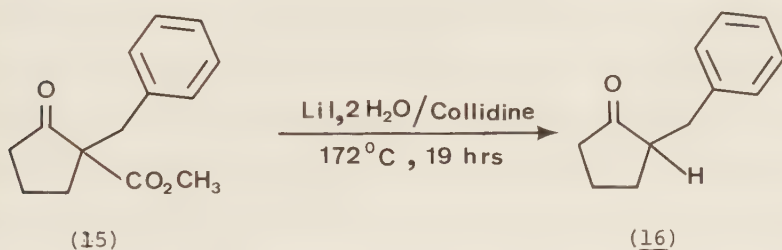


puis une autre réaction de transestérification par un mécanisme $B_{AC}2$ très rapide :

aisée avec les esters méthyliques qu'avec les autres fonctions esters. Ce mode sélectif de rupture des esters méthyliques fut exploité par A. Eschenmoser et Col. [35]. Contrairement à l'hydrolyse basique des esters méthyliques stériquement encombrés [36, 37, 38, 39, 40], il transforma facilement ceux-ci en acides correspondants. En traitant l'ester méthylique 14 dans la 2,6-lutidine par de l'iodure de lithium pendant huit heures à 143°C, ils obtinrent l'acide avec des rendements de 45-74 %. L'ester 14 traité pendant huit heures à 172°C dans la 2,4,6-collidine par 6.5 équivalents d'iodure de lithium, livre 90 % d'acide.



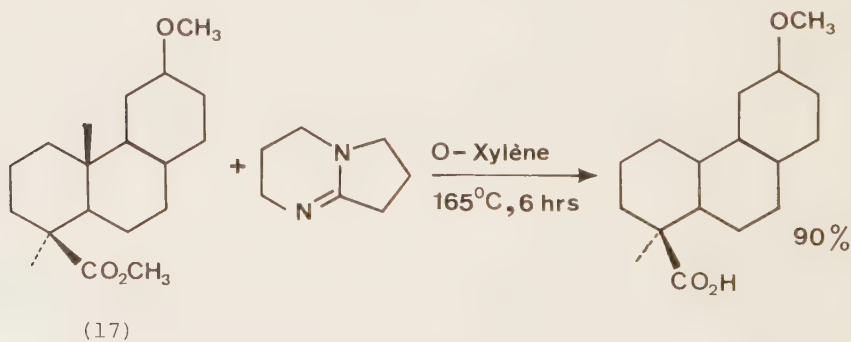
Puisque les esters éthylique, propylique, isopropylique, butylique, réagissaient très lentement avec ce système, la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire pouvait être confirmée [8]. F. Elsinger montra la sélectivité de son système en utilisant un ester substitué cyclique β -cétonique (15), stériquement encombré [6] et qui sous des conditions basiques s'ouvre [1].



Il obtient le 2-benzyle cyclopentanone (16), puisque l'acide β -cétonique est instable et décarboxylé dans les conditions de la réaction. L'attaque sur l'atome de carbone "alcool" est donc très spécifique. Le carbone alkyle de l'ester méthylique de l'acide carboxylique peut également être attaqué avec de bons rendements (50-90 %) par des thiolates dans le N, N-diméthyleformamide à reflux par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ [41].

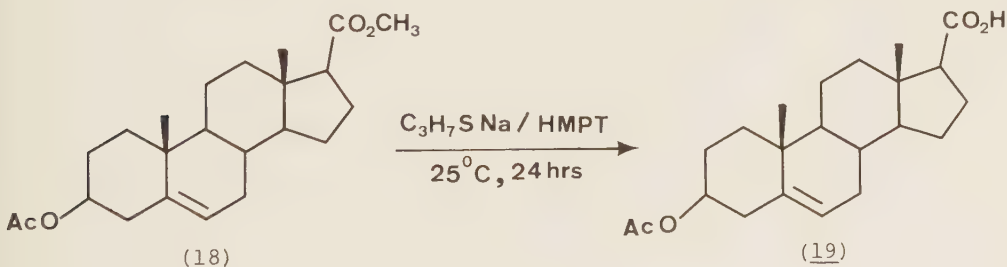
Ainsi le mésitoate de méthyle est converti en acide mésitoïque en trois heures à 155°C , par le thiolate de n-propyle avec 78 % de rendement. Cette méthode est limitée par l'emploi délicat des thiolates qui sont oxydables par l'air. Par contre, le tert-butylate de potassium employé comme agent nucléophile dans le diméthyle sulfoxyde [42], peut convertir le méthyle triisopro-

pyle acétate en acide à 100°C, mais sans succès à 56°C. Krapcho et Col. réduisirent les temps de réaction en prenant comme agent nucléophile le cyanure de sodium [43] ou le chlorure de sodium dans le DMSO [44], pour décarboxyler des diesters géminaux et des esters cétoniques. De même, Harison put transformer des esters méthyliques et même des éthers avec le système d'Eschenmoser [45]. Par analogie avec le système basique de Hammett et Pfluger [31], D. Miles et Col. obtinrent 90 % de rendement pour le clivage du méthyle O-podocarpate (4), en prenant une amine tertiaire très basique, le 1,5-diaza bicyclo [4.3.0] nonène-5 (DBN) (17) comme réactif [46]. Mais les températures élevées (150-200°C) et les temps de réaction d'environ dix heures, ne forment pas des conditions idéales pour transformer des substrats sensibles.



Les recherches suivantes ont donc conduit à trouver des réactifs plus puissants. Citons Crowell et Col. [47] qui firent réagir des alkyles dihydroxybenzoates sur le thiocyanate de potassium fondu et notèrent que l'ester méthylique réagissait

quarante neuf fois plus vite à 150°C que son homologue éthylique, ce qui laissait envisager une très grande sélectivité de l'attaque nucléophile sur la fonction ester méthylique. Encore dans un solvant aprotique, le DMF, citons le clivage sélectif avec de bons rendements des esters méthyliques par le thiophénate de sodium [48], et une combinaison de cyanure de sodium-iodure de lithium [49]. P.A. Bartlett [50] améliore encore le système thiolate-DMF de Vaughan [41], en remplaçant ce solvant par le HMPT. Il réalisa une accélération cinétique par un facteur de cinquante sept. En plus, il isola l'acide mésitoïque après attaque O-alkyle du thiolate sur le mésitoate de méthyle avec 100 % de rendement. En un jour à 25°C, l'attaque du thiolate sur le 3 β -acétoxy- Δ^5 -méthyle étiénate (18) a permis d'isoler à 90 % l'acide 3- β -acétoxy- Δ^5 -étiénique (19).



Avec le même substrat, F. Elsinger n'avait que 48 % de rendement par traitement à l'iodure de lithium dans la lutidine 143°C pendant huit heures ! Avec tous ces résultats positifs, depuis les travaux de E. Cherbulliez en 1953 [5], il nous paraissait encore possible d'améliorer le système et surtout de

comprendre pourquoi la réaction est accélérée ou ralentie dans un certain solvant avec différents nucléophiles. Tous les auteurs cités ont travaillé avec différents solvants et réactifs sans étudier leurs effets sur la réaction. Comme le clivage O-alkyle des esters méthyliques est réalisé par la voie S_N2 , nous avons voulu dégager le rôle du solvant et l'aptitude du réactif à déplacer le groupe partant dans cette réaction.

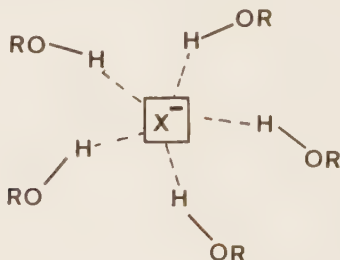
2. INFLUENCE DU SOLVANT SUR L'EVOLUTION D'UNE REACTION DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE BIMOLECULAIRE

2.1. Historique

Parce que les molécules organiques sont plus ou moins fragiles et certaines peu volatiles, il est en général très difficile sinon impossible, de faire réagir deux molécules en phase gazeuse. Il est donc nécessaire d'effectuer les réactions dans un solvant approprié ou en solution ; les molécules sont constamment entourées par celles du solvant d'où la complexité des interactions intermoléculaires entre solvant et soluté. Déjà en 1862, Berthelot observait que la vitesse de réaction d'estérification était ralentie par l'emploi de certains solvants [51] et en 1890, Menshutkin tirait la même conclusion avec la réaction des amines tertiaires sur les halogénures d'alcoyles [52]. Puis Wislicenius en 1896, en étudiant l'équilibre cétone-énol du phényle acétate d'éthyle, s'aperçut que la constante diélectrique pouvait avoir une influence sur le pouvoir dissociant [53]. Selon le pouvoir spécifique des solvants à isomériser des substances tautomères, H. Stobbe les divisa en deux grandes classes [54] que A.J. Parker a clairement redéfini [55].

2.2. Solvants protiques et dipolaires aprotiques

Les solvants protiques renferment des atomes électrodonneurs, c'est-à-dire accepteurs de liaison hydrogène, comme les atomes d'oxygène dans les alcools, éthers, composés carbonylés et les atomes d'azote. Ceux qu'on rencontre le plus souvent sont les groupements hydroxy, amino, carboxyle et amide (exemple : eau, méthanol, formamide...). Ainsi un solvant protique qui possède un hydrogène mobile, pourra solvater par liaison hydrogène et par une interaction ion-dipôle, les anions en solution.



Les solvants ne comprenant pas de tels groupes sont appelés aprotiques, car ils possèdent un certain moment dipolaire (2.5 à 5.5 Debye) et, bien que possédant des atomes hydrogènes, ne sont pas donneurs de liaison hydrogène, car les hydrogènes sont liés de nature covalente et n'interagissent pas avec les anions. Dans le tableau 2, sont résumées les principales propriétés des solvants dipolaires aprotiques (N° 1 à 10 et 13) et de deux solvants protiques (N° 11 et 12), que nous avons utilisés dans les réactions S_N2 entre le méthyle tosylate et le bromure de lithium [7].

Table 2

- PROPRIETES DES SOLVANTS UTILISES -

No	Solvant	Abbr.	P.E. [56]	ϵ [57]	μ [57]	$\Delta\delta$ ppm [57,60]	$\log \delta$ Br- [58]	$\log \delta$ MeOH S [55]
1	Propylène Carbonate	PDC	240.	69.	5.0	—	0.5	6.0
2	Diméthyl Sulfoxide	DMSO	189.	45.	3.9	1.05	0.2	3.6
3	Sulfolane	TMS	283.	42.	4.8	0.78	0.4	4.8
4	Diméthyl acétamide	DMA	165.5	38.9	3.8	—	2.0	5.9
5	Acétonitrile	AN	80.1	38.	3.5	0.31	0.	4.2
6	N,N.Diméthyl Formamide	DMF	152.	36.1	3.8	0.78	1.4	4.9
7	Nitrométhane	NM	100.8	35.9	3.1	—	-0.4	4.45
8	N-Méthyl Pyrrolidone	NMP	202.	32.	4.1	—	1.5	6.1
9	Héxaméthyl phosphate triamide	HMPT	235.	30.	5.5	2.03	3.4	7.1
10	Acétone	Me ₂ CO	56.5	20.7	2.7	0.94	2.5	—
11	Méthanol	MeOH	64.7	32.6	1.65	—	-2.3	0.0
12	Formamide	HCONH ₂	193	109.	3.4	—	-2.7	-0.1
13	Propionitrile	PN	97.4	27.7	4.02	—	—	—

Il paraît judicieux d'ajouter à ces deux groupes un troisième groupe correspondant aux solvants apolaires aprotiques. Il possède une constante diélectrique basse ($\epsilon < 15$) et un moment dipolaire faible ($\mu = 0$ à 2 Debye), et leur interaction avec le soluté est relativement minime. A ce groupe, appartiennent les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques et certains de leurs dérivés halogénés, les amines tertiaires et le sulfure de carbone.

2.2.1. Polarité des solvants

S'il est logique de penser que la vitesse d'une réaction hétérolytique dépend du solvant par son pouvoir ionisant et dissociant, les interactions spécifiques avec le soluté (solvatation) ont aussi une grande importance. Déjà en 1935, Hughes et Ingold [59], en mesurant les énergies de solvation de produits finaux, purent prédire l'accélération ou le ralentissement des réactions de substitution nucléophile. La variation de l'énergie de solvation est dépendante de l'apparition, disparition ou dispersion des charges.

Dans un solvant hydroxylé, les anions de petite taille sont facilement solvatés par liaison hydrogène, donc stabilisés et peu réactifs [55]. Au contraire, dans les solvants dipolaires aprotiques, ils sont déstabilisés, donc très réactifs. La polarité d'un solvant est un concept assez mal défini qui désigne l'ensemble des interactions moléculaires entre soluté et

solvant, et sont concrétisées par un certain nombre de paramètres plus ou moins empiriques [61]. Citons les constantes Y de Grunwald et Winstein [62], les constantes X de Gielen et Nasielski [63], les constantes Ω de Berson, Hamlet et Muller [64] et les constantes Z de Kosower [65]. Et si l'on note un grand nombre de paramètres semi-empiriques pour définir la polarité d'un solvant, c'est que ces définitions ne sont pas très satisfaisantes, ni cohérentes entre elles, car elles ont été définies à l'aide de réactions type (S_N2 , S_N1 , E_1 , E_2 ...). Les effets de solvation sont bien différents, puisque tous les solutés n'ont pas le même comportement quand on change de solvant. La polarité du solvant est mieux décrite avec ces paramètres semi-empiriques qu'avec leurs propriétés physiques ($\epsilon, \mu, \dots$), mais leur domaine d'application est assez limité. Par exemple, les constantes Y de Winstein s'appliquent aux réactions S_N1 , les constantes Z de Kosower plus particulièrement aux absorptions de transferts de charges intermoléculaires.

2.2.2. Accélération de la vitesse de substitution bimoléculaire

Les conséquences de cette solvation spécifique des anions sur la vitesse des réactions de substitution nucléophile ont été étudiées par de nombreux auteurs. Citons la réaction de substitution aromatique de Parker [55], où l'on note une forte accélération dans les solvants dipolaires aprotiques (tableau 3).

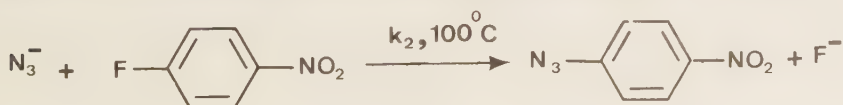


Tableau 3

Solvant	MeOH	HCONH ₂	HCONMe ₂	Me ₂ CO
k ₂	1.	5.6	4.9x10 ³	2.4x10 ⁴

De même J.J. Delpuech, en étudiant la substitution des azotures alcalins sur les bromures primaires pour donner des azides, arrive à la même conclusion [66] (tableau 4).

Tableau 4

Solvant	MeOH	DMSO	DMF	HMPT
k ₂₅ /k _{MeOH}	1.	1320.	2750.	203'000.

Cette réaction est fortement accélérée en milieu HMPT. Par rapport au DMF et au DMSO, la vitesse de réaction est multipliée respectivement par 72 et 150 ! De même, le transfert de la réaction du méthanol dans le HMPT provoque une considérable augmentation de la réactivité par un facteur de 200.000 !

2.2.3. Inversion de l'échelle de réactivité des halogénures

Dans une réaction de substitution nucléophile, il y a formation d'une nouvelle liaison entre le nucléophile attaquant et le substrat. Plus le nucléophile est disposé à céder sa paire d'électrons libres, plus il sera réactif. La nucléophilicité d'un anion dépend de sa polarisabilité. Si cette dernière propriété dépend faiblement du solvant, la basicité est fortement

influencée par le solvant. En particulier, les solvants protiques avec leur bonne aptitude à former des liaisons hydrogènes avec les anions, solvateront les anions et d'autant plus qu'ils sont petits, car leur densité de charge est grande. Pour les halogénures, l'ordre de solvation sera $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$, c'est-à-dire l'inverse de leur réactivité dans les solvants protiques. Ce sont Weaver et Hutchinson qui montrèrent les premiers que l'ordre de réactivité dans le DMF était le suivant : $Cl^- > Br^- > I^-$ et que l'addition d'environ 9 % d'eau au DMF reconduit à l'ordre de réactivité des solvants protiques $I^- > Br^- > Cl^-$ [7].

2.2.4. Essais d'interprétation de l'influence du solvant sur une réaction S_N2

Hughes et Ingold [8,67] ont étudié l'effet de solvant sur des réactions de substitution (et élimination) en série aliphatique, en utilisant un modèle simple ne faisant intervenir que les interactions électrostatiques entre les ions et le solvant qui sont en présence à l'état initial et dans l'état de transition. Leur théorie stipulait que si dans l'état de transition il y a apparition de charge, les réactions sont accélérées si le solvant est polaire et ralenties si les charges sont neutralisées ou dispersées dans un plus grand volume. Grâce à ces règles, on peut prédire qualitativement l'action du solvant sur des réactions de substitution nucléophile du type :



où il y a dispersion de la charge négative lors de l'activation. Si l'on emploie un solvant polaire, on provoque une diminution de la vitesse ; par exemple, la réaction d'échange observée par Finkelstein entre l'iodure de méthyle et l'ion iodure radioactif, confirme ces prévisions [68].

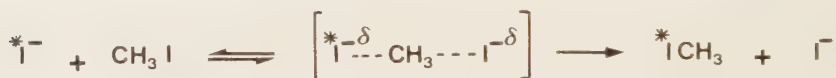


Tableau 5

Solvant	AcOH	EtOH	MeOH	H ₂ O
k ₂ rel.	26900.	65.	22.	1.
Polarité (ε)	6.2	24.3	32.6	78.5

De nombreux travaux et notamment ceux de J.J. Delpuech [60,66], ont montré qu'il n'existait pas de relations simples entre la vitesse d'une réaction et les propriétés physiques du solvant, sauf dans quelques cas (constante diélectrique et basicité). En ce qui concerne la relation entre la vitesse et la constante diélectrique, on peut l'interpréter par la variation de l'enthalpie libre, qui est indiquée par la relation de Born [69] (équation 2).

$$\log k_s = \log k_o + \frac{NZ^2e^2}{2RT} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r^*} \right) \quad (2)$$

Ze représente la charge de l'ion, r et $r^\ddagger$ les rayons de l'ion et du complexe activé et k_0 la constante de vitesse dans un milieu de constante diélectrique infinie. Puisque en général le rayon r du complexe activé est plus grand que le rayon de l'ion, la constante de vitesse devrait diminuer avec l'augmentation de la constante diélectrique adaptée à l'équation (2) et on devrait avoir une relation linéaire avec l'inverse de la constante diélectrique. Bien que J.J. Delpuech [66] présente une corrélation plus que grossière, on constate d'après ses résultats qu'il n'existe pas de relations simples car, comme on l'a déjà écrit, les différentes caractéristiques physiques du solvant sont interdépendantes et les effets spécifiques de solvation ne sont pas considérés dans le traitement.

2.3. Solvation et réactivité des nucléophiles anioniques en milieu protique et aprotique

Les travaux aujourd'hui classiques de Parker et Miller ont montré que la vitesse des réactions de substitution nucléophile est considérablement augmentée par l'emploi de solvants dipolaires aprotiques [55]. Deux facteurs peuvent expliquer ce fait : l'anion est fortement déstabilisé et l'état de transition est légèrement stabilisé lorsqu'il est transféré d'un solvant protique à un aprotique [70], les deux effets diminuant l'énergie d'activation (voir fig. 1 p. 39).

2.3.1. Solvatation des sels

Miller [71] suggère que les petits anions ont une faible énergie de solvatation dans les solvants aprotiques en comparaison des solvants protiques et que ces différences d'énergie protique-aprotique de solvatation sont bien plus grandes pour les petits que les gros anions [72]. C'est ce que l'on remarque dans le tableau 6.

Tableau 6

$\Delta H_{\text{solv.}}^{(*)}$	Li Cl	LiBr	Li I
DMSO	-214.3	-208.4	-201.2
Eau	-212.2	-203.0	-192.1

(*) en K Cal/mole.

Dans le DMSO et dans l'eau, l'enthalpie de solvatation décroît lorsque l'anion est plus gros, et comme l'état de transition dans une S_N2 peut être comparé à un gros anion bien plus volumineux que l'anion halogénure à son état initial, il sera bien moins solvaté.

2.3.2. Solvatation des anions

Les valeurs des enthalpies de solvatation calculées et expérimentales des ions halogénures sont connues dans un solvant protique (méthanol) et aussi dans un solvant dipolaire aprotique : le DMF [73].

Tableau 7

$\Delta H_{\text{sol.v.}}^{(*)}$	Cl^-	Br^-	I^-
DMF	54.5	52.5	48.5
MeOH	79.	72.	63.

(*) en KCal/mole.

De même, l'enthalpie de solvatation de l'intermédiaire complexe dans la réaction de substitution aromatique est estimée à 45 KCal/mole dans le DMF et à 54 KCal/mole dans le méthanol. Les coefficients d'activité de Parker [55,58] (voir chapitre 2.3.3.) pour le transfert des ions des solvants protiques dans les solvants aprotiques, prouvent que les anions perdent de l'énergie, tandis que les cations gagnent de l'énergie de solvatation. L'accélération considérable des $\text{S}_{\text{N}}2$ avec l'inversion de la séquence de réactivité des halogénures dans les solvants aprotiques comparés aux solvants protiques, peuvent être expliquées par la faible énergie de solvatation des anions en milieu aprotique. Une étude en milieu fondu confirme ces résultats, c'est-à-dire que la réactivité des halogénures libres est $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, ordre inverse dans les solvants protiques [74]. Les vitesses des réactions $\text{S}_{\text{N}}2$ peuvent être calculées en utilisant un traitement semi-empirique développé par Miller pour des substitutions aromatiques [71].

Les effets de solvant sont calculés en utilisant les énergies de solvation du nucléophile, afin de calculer les énergies de l'état initial et final de la réaction et en estimant l'énergie de l'état de transition. Bien que cette méthode soit en principe applicable aux autres réactions, son application est limitée par le peu de valeur des énergies de solvation des anions dans les solvants dipolaires aprotiques.

2.3.3. Coefficients d'activité de A.J. Parker

Afin de mieux représenter l'activité d'un ion mis en solution dans un solvant donné, Parker définit de nouveaux coefficients [55]. Un soluté A dissout dans un solvant S à la température T sous la pression P a un potentiel chimique standard :

$$\mu_A^S = \mu_A^O + RT \log {}^O\gamma_A^S \quad (3)$$

O étant un solvant de référence, μ_A^O le potentiel chimique dans le solvant O et ${}^O\gamma_A^S$ le coefficient d'activité, appelé aussi coefficient de solvation. S'il est inférieur à 1, le soluté A est plus solvaté dans S que dans O et moins solvaté si ${}^O\gamma_A^S$ est supérieur à 1. La connaissance de ces coefficients permet de calculer toute constante dans un solvant S si l'on connaît sa valeur dans le solvant de référence O. Pour l'équilibre chimique dans le solvant de référence O et dans le solvant S :



il existe la relation :

$$pK_S = pK_O + \log^O \gamma_A^S + \log^O \gamma_B^S - \log^O \gamma_C^S \quad (4)$$

On peut, par des mesures de solubilité, avoir une bonne approximation des coefficients de solvation du soluté A, en faisant le rapport des solubilités dans les solvants S et O :

$$^O \gamma^S = \frac{S_O}{S_S} \quad (5)$$

Par contre, la détermination du coefficient d'un ion particulier, considéré isolément dans un solvant, n'est pas si simple et suppose certaines hypothèses extrathermodynamiques. Il en existe de nombreuses, souvent difficiles à justifier. La plus importante est que les gros ions de faible densité de charge superficielle sont moins sensibles au changement de solvation que les petits ions de charge élevée. Ainsi, Parker a supposé que l'anion SCN^- était solvaté de la même manière dans tous les solvants [55]. Dans une autre hypothèse, il a supposé que les ions tétraphényle borate et tétraphényle arsonium très volumineux avaient les mêmes coefficients de solvation, quel que soit le solvant.

$$\log^{MeOH} \gamma_{Ph_4As^+}^S = \log^{MeOH} \gamma_{Ph_4B^-}^S \quad (6)$$

Avec cette hypothèse "extrathermodynamique", nous pouvons calculer le coefficient d'activité d'un ion séparé si l'on considère une série de sels ayant deux à deux, un ion commun.

Par exemple, dans la série : $\Phi_4\text{BLi}$, LiCl et $\Phi_4\text{AsCl}$ qui ont les deux ions communs Li^+ et Cl^- , on peut mesurer :

$$\log^0 \gamma_{\text{LiCl}}^{\text{S}} = \log^0 \gamma_{\text{Li}^+}^{\text{S}} + \log^0 \gamma_{\text{Cl}^-}^{\text{S}} \quad (7)$$

et comme :

$$\log^0 \gamma_{\Phi_4\text{AsCl}}^{\text{S}} = \log^0 \gamma_{\Phi_4\text{As}^+}^{\text{S}} + \log^0 \gamma_{\text{Cl}^-}^{\text{S}} \quad (8)$$

et

$$\log^0 \gamma_{\Phi_4\text{BLi}}^{\text{S}} = \log^0 \gamma_{\Phi_4\text{B}^-}^{\text{S}} + \log^0 \gamma_{\text{Li}^+}^{\text{S}} \quad (9)$$

Si l'on soustrait (9) de (8) et en tenant compte de l'égalité (6), il reste :

$$\begin{aligned} \log^0 \gamma_{\Phi_4\text{AsCl}}^{\text{S}} - \log^0 \gamma_{\Phi_4\text{BLi}}^{\text{S}} \\ = \log^0 \gamma_{\text{Cl}^-}^{\text{S}} - \log^0 \gamma_{\text{Li}^+}^{\text{S}} \end{aligned} \quad (10)$$

qui est une valeur mesurée. Le système d'équations (7) et (10) à deux inconnues $\log^0 \gamma_{\text{Cl}^-}^{\text{S}}$ et $\log^0 \gamma_{\text{Li}^+}^{\text{S}}$, permet donc de déterminer les coefficients d'activité de l'anion Cl^- et du cation Li^+ .

Enfin, en 1972, Parker redéfinit des nouveaux coefficients d'activité en prenant un solvant dipolaire aprotique, l'acétonitrile comme référence [58], avec une nouvelle hypothèse sur le potentiel de jonction entre les deux cellules, qui est négligeable. On mesure la différence de potentiel entre les deux cellules, l'une contenant le sel dans le solvant choisi

et l'autre contenant le même sel dans le solvant de référence (CH_3CN).

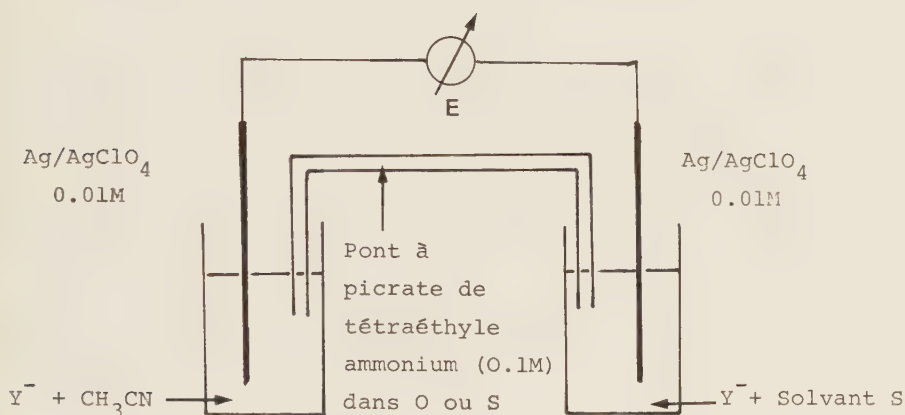
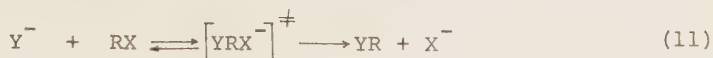


Fig.1

Donc les coefficients d'activité des ions $^O \text{ } ^S_{\text{X}^-}$ sont proportionnels à la variation du potentiel chimique d'un ion transféré d'un solvant dans un autre.

Pour une réaction de substitution bimoléculaire entre un anion et un substrat neutre :



l'équation pour la vitesse est 53

$$\log \frac{k_s}{k_o} = \log ^O \gamma_{\text{Y}^-}^S + \log ^O \gamma_{\text{RX}}^S - \log ^O \gamma_{\text{YRX}^-}^S \quad (12)$$

et en supposant :

$$\log ^O \gamma_{\text{RX}}^S - \log ^O \gamma_{\text{YRX}^-}^S = C \quad (13)$$

Parker obtient une relation linéaire de pente 1

$$\log \frac{k_s}{k_o} = \log \gamma_Y^S + C \quad (14)$$

Par exemple, la réaction du méthyle tosylate $C = -2. \pm 0.8$ constante caractéristique du substrat et de l'état de transition. D'après cette relation de Parker (14), il semble que le coefficient d'activité de l'état de transition est une fraction constante du coefficient d'activité du substrat. Dans le tableau 8, le coefficient d'activité des anions est plus grand dans les solvants dipolaires aprotiques que dans les autres solvants polaires et en particulier :

$$\log \frac{\text{MeOH}}{\text{Br}^-} \gamma_{\text{HMPT}} = 7.1 \quad (15)$$

est la valeur la plus élevée, ce qui laisse supposer que les réactions de substitution nucléophile dans les solvants dipolaires aprotiques et, surtout en milieu HMPT, seront accélérées. D'après le tableau 8, nous constatons que les petits cations tels que K^+ sont très bien solvatés par les solvants dipolaires aprotiques (plus les coefficients d'activité sont négatifs, plus les interactions entre les cations et les solvants sont grandes). De même pour les anions où les faibles valeurs négatives des coefficients d'activité dans les solvants protiques indiquent une solvation par liaison hydrogène des anions. Dans les autres solvants, et en particulier dans le HMPT, les anions sont fortement déstabilisés et, d'après les valeurs du

tableau 8, on peut prévoir une plus grande réactivité du chlorure par rapport au bromure dans les solvants dipolaires aprotiques.

Tableau 8

Solvant	H ₂ O	HCONH ₂	DMSO	DMF	HMPT
$\ln^{MeOH} \gamma_{Cl^-}^S$	-2.5	0.0	5.5	6.5	8.8
$\ln^{MeOH} \gamma_{Br^-}^S$	-2.1	-0.1	3.6	4.9	7.1
$\ln^{MeOH} \gamma_{K^+}^S$	-1.5	-2.8	-4.5	-3.7	-4.8
$\ln^{MeOH} \gamma_{\phi_4 As^+}^S$	-5	-0.1	-2.6	-2.7	-2.7

2.3.4. Interprétation des variations de la vitesse de réaction sur le profil énergétique

La théorie classique d'Arrhénius sur la cinétique, démontre que le produit initial doit franchir une barrière énergétique appelée énergie d'activation, pour pouvoir se convertir en produit final. La constante de vitesse d'une réaction peut s'écrire :

$$k = \frac{RT}{Nh} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} = \frac{RT}{Nh} e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \cdot e^{\Delta S^\ddagger/R} \quad (16)$$

où R est la constante des gaz parfaits, N nombre d'Avogadro, T la température absolue, h la constante de Planck, $\Delta G^\ddagger$ l'enthalpie libre d'activation avec $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$. D'après l'équation (11), plus la différence d'enthalpie libre entre les produits initiaux et l'état de transition sera petite, plus grande sera la vitesse de réaction. Et, suivant la solvation spécifique des produits et de l'état de transition, la vitesse de réaction variera. Le profil énergétique d'une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire est schématisé sur la figure 2.

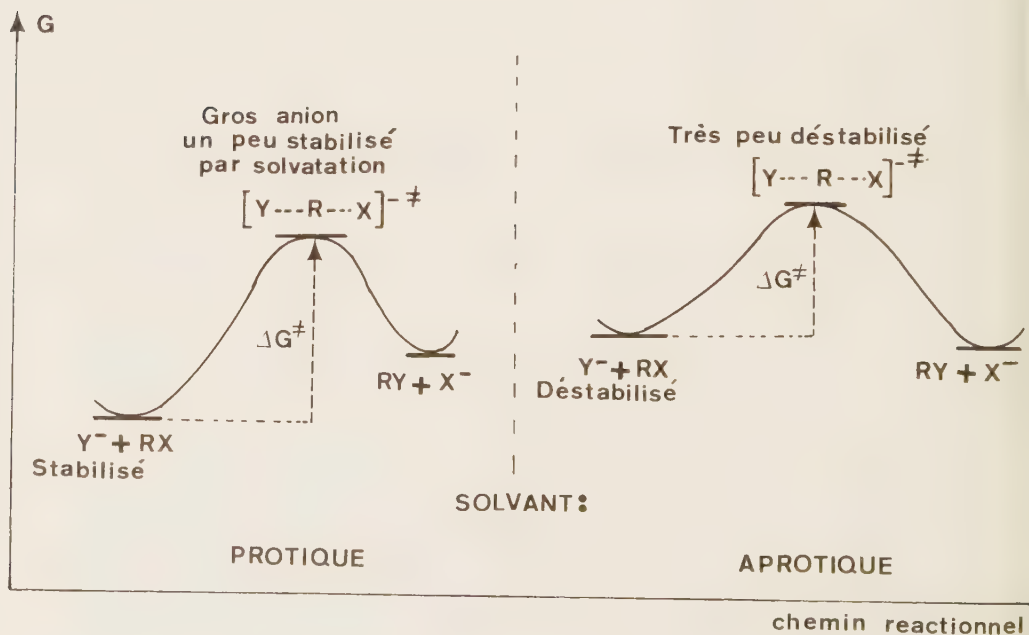


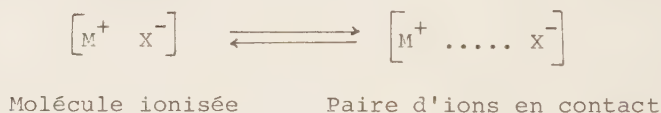
Fig.2

Autrement dit, la solvation différentielle ralentit ou accélère une réaction. Donc, si on peut évaluer la différence des enthalpies libres de solvation des produits initiaux et du complexe activé, on peut prévoir l'influence du solvant, mais les interactions solvant-substrat étant si nombreuses et interdépendantes, il est impossible d'évaluer, même approximativement, cette différence.

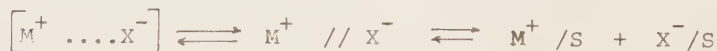
3. INFLUENCE DES CATIONS ET DES PAIRES D'IONS

3.1. Dissociation

Depuis longtemps, on pensait que plus la constante diélectrique d'un solvant était élevée, plus un électrolyte y était dissocié, c'est-à-dire que dans le formamide ($\epsilon = 109$) un composé du type MX doit être beaucoup plus dissocié que dans l'acétone ($\epsilon = 20.7$) et ainsi, la réactivité de l'ion libre devrait être plus grande. Or, un solvant dissociant n'est pas forcément ionisant et vice-versa [75]. La mise en solution de sels, comme les halogénures alcalins qui contiennent déjà à l'état pur des ions dans la maille cristalline, conduit à une paire d'ions :



qui peut être séparée par le solvant :



ou complètement dissociée pour donner des ions libres.



En principe, dans les solvants de forte constante diélectrique ($\epsilon > 45$), les forces d'attractions coulombiennes entre

deux ions de charges contraires sont affaiblies et les ions doivent être libres (donc très réactifs), mais dans les solvants de constante diélectrique faible ($\epsilon < 15$), les ions sont associés sous forme de paire d'ions. Les solvants considérés possèdent tous des doublets libres sur les atomes d'oxygène ou d'azote et sont donc des donneurs d'électrons qui favorisent l'ionisation sur le pôle positif du soluté :



On mesure ce pouvoir donneur d'électrons par le déplacement du proton du chloroforme en RMN, en solution infiniment diluée. Ceci ne représente qu'une mesure de la basicité. Déjà on remarque sur le tableau 2 que le pouvoir ionisant ne va pas dans le même sens que le pouvoir dissociant. Par exemple, le HMPT qui est le plus basique donc le plus ionisant est très peu dissociant ($\epsilon = 30$). En plus, on peut prévoir que les ions de petite taille (F^- , Cl^- , ...) auront une plus grande affinité à s'associer sous forme de paire d'ions que les gros anions (I^- , ...), car le champ électrique à leur surface est inversement proportionnel au carré de leur rayon ; les forces d'attractions coulombiennes seront donc très importantes.

3.2. Influence de la nature du cation

La réactivité du nucléophile de l'anion dépend non seulement de l'importance de sa solvation spécifique, mais aussi de son degré d'association avec le cation complémentaire.

En effet, un anion engagé dans une paire d'ions est beaucoup moins nucléophile qu'un ion libre et, comme les paires d'ions sont d'autant plus stables que les ions qui les constituent sont petits, la réactivité relative des anions dans un solvant faiblement dissociant dépend de la nature du sel et par conséquent du cation. Winstein et Col. furent les premiers à étudier cinétiquement l'effet de la nature du cation [76]. Dans l'acétone ($\epsilon = 20.7$), les constantes de vitesses de la réaction S_N2 entre les halogénures de lithium ou tétra-n-butyle ammonium et le parabromobenzenesulfonate étaient les suivantes :

Tableau 9

Sels	Cl^-	Br^-	I^-
Li^+	1.0	5.7	6.2
$(nC_4H_9)_4 N^+$	68.0	18.0	3.7

Ainsi l'ordre de réactivité nucléophile des sels de lithium est le même qu'avec les solvants protiques ($I^- Br^- Cl^-$), mais inversé pour les sels de tétra-n-butyle ammonium ($Cl^- Br^- I^-$). Comment donc expliquer cette inversion de réactivité ? Le petit cation lithium a une forte tendance à s'associer aux anions par formation d'une paire d'ions, alors que l'attraction entre le cation volumineux qui est le cation tétra-n-butyle ammonium et les anions halogénures est faible, et les mesures

de conductivité faites par Winstein [76] et plus tard par Béronius [77a,78a] montrent en effet que les sels d'ammonium quaternaires sont très dissociés, par rapport aux sels de lithium. La force d'attraction électrostatique entre les ions solvatés est plus faible qu'entre les ions non solvatés, et la solvation spécifique des cations par des solvants ayant des groupes électrodonneurs devrait dissocier les paires d'ions et avoir une action accélératrice sur la vitesse de réaction de substitution nucléophile bimoléculaire.

3.3.2. Constantes de dissociation

Les constantes de dissociation des paires d'ions sont déterminées par conductimétrie. L'exploitation des données numériques est possible par la théorie de Fuoss-Onsager [79] et l'équation de Debye-Hückel qui utilisent les coefficients d'activité des ions [80]. Dans tous les traitements, il y a une certaine ambiguïté parce que la fonction de base qui devrait représenter exactement la conductance de l'électrolyte complètement dissocié n'est pas connue [81]. Par exemple, si l'on fait varier la dimension de l'ion dans l'équation de Debye-Hückel, nous obtenons différents degrés de dissociation pour les paires d'ions [82,77b,83]. Le nouveau traitement de J.C. Justice [84] est une équation modifiée de Fuoss-Onsager de la forme :

$$\Lambda = \Lambda_0 - E_1 (\Lambda_0 - 2E_2) C \log C \alpha + J C \alpha + J_{3/2} C^{3/2} \alpha^{3/2} - \frac{1}{K_D} C \alpha f_{\pm} \Lambda \quad (17)$$

et de nombreux auteurs sont en parfait accord avec cette équation [85]. Dans ce traitement, les paires d'ions existent si les ions de charge opposée sont à une distance $q-a$ où q est la distance minimale d'approche et a la distance de contact des ions. En effet, d'après Bjerrum [86], les interactions à longue distance $q = \frac{\epsilon^2}{2DkT}$ qui est uniquement caractéristique du solvant pour tous les électrolytes symétriques de même charge ; lorsque la distance centre-à-centre r d'une paire anion-cation est comprise entre a et q , les deux ions sont alors associés et perdent donc leur caractère ionique individuel. Le traitement de J.C. Justice est si complexe qu'il est nécessaire d'exposer la signification des différents symboles. La relation de conductibilité présentée en 1957 par Fuoss et Onsager [79] et modifiée par J.C. Justice [84] est représentée par l'équation 17, où α est la fraction des ions libres donnée par la loi d'action des masses :

$$K_A = \frac{1 - \alpha}{C \alpha^2 f_{\pm}^2} \quad (18)$$

K_A étant la constante d'association des ions libres, $f_{\pm}$ est exprimé dans l'échelle des molarités puisque K_A dans la relation (18) est exprimé en $\text{mole}^{-1} \cdot \text{litre}$.

En première approximation $\alpha = \frac{\Lambda_{\text{exp}}}{\Lambda_0}$, Λ_{exp} étant la conductance équivalente expérimentale à une certaine concentration et Λ_0 la valeur limite de la conductance à dilution infinie, exprimées en $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{eq}^{-1}$.

α est relié à la constante de dissociation de l'électrolyte par l'expression :

$$K_D = \frac{C}{1-\alpha} \cdot f_{\pm}^2$$

où C est la concentration stoechiométrique de l'électrolyte et $f_{\pm}^2$ le coefficient d'activité moyen des ions libres donné par la relation de Bjerrum [86].

Une première approximation de Λ_0 est obtenue en traçant la courbe Λ en fonction de la racine carrée de la concentration. Puis avec la valeur approchée de Λ_0 , on peut calculer $\alpha = \frac{\Lambda}{\Lambda_0}$ et enfin tracer Λ en fonction de αC , ce qui donne une meilleure valeur de Λ_0 .

Le coefficient d'activité est donné par [79].

$$\log f_{\pm} = \frac{\chi q^{1/2}}{1 + \chi q^{1/2}} \quad (19)$$

$1/\chi$ est l'épaisseur de l'atmosphère ionique de Debye. L'équation (17) est généralement présentée dans la littérature sous la forme :

$$\Lambda = \Lambda_0 - S\alpha^{1/2} + (E_1\Lambda_0 - 2E_0)C\alpha \log C + JC\alpha + J_{3/2}C^{3/2}\alpha^{3/2} - K_A C\alpha f_{\pm}^2 \Lambda \quad (20)$$

qui est une combinaison des relations (17) et (18). Dans cette équation, on tient compte de l'influence du champ de relaxation sur l'effet d'électrophorèse (effet Chen).

Les paramètres Λ_0 , $J_{3/2}$ et K_A sont ajustés au sens des moindres carrés, c'est-à-dire à rendre minimale la fonction :

$$\sigma_{\Lambda} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\Lambda_i \exp^{-\Lambda_i \text{calc}})}{N-3}}$$

où σ_{Λ} est l'écart type de la série de mesure et N le nombre de points expérimentaux que comporte une série de mesures.

Ce calcul est effectué par un ordinateur pour lequel un programme FORTRAN IV a été écrit par J.C. Justice (Université de Paris). Les autres coefficients étant calculés d'après leurs valeurs théoriques.

- N est le nombre de points expérimentaux
- D est la constante diélectrique (30 pour le HMPT)
- $C_{\max}$ la concentration maximale en mole . l^{-1}
- $(\chi q \alpha^{\frac{1}{2}})_{\max}$ est le rapport de la distance critique de Bjerrum q au rayon ionique de Debye-Hückel pour le point le plus concentré.

- q la distance critique de Bjerrum

$$q = \frac{e^2}{2DkT}$$

T température absolue

k constante de Boltzmann

- S fonction d'Onsager

$$S = \alpha \Lambda_0 + \beta = \frac{0.8204 \times 10^6}{(DT)^{3/2}} \Lambda_0 + \frac{82.501}{\eta (DT)^{1/2}} = 0.97055 \Lambda_0 + 25.146$$

η étant la viscosité de l'HMPT (0.047 poises)

$$E = E_1 \Lambda_0 - 2E_2 = \frac{6.7747 \times 10^{12}}{(DT)^3} \Lambda_0 - 2 \frac{0.9977 \times 10^8}{\eta (DT)^2}$$

$$J = \sigma_1 \Lambda_0 + \sigma_2$$

$$J_{3/2} = \sigma_3 \Lambda_0 + \sigma_4$$

où :

$$\sigma_1 = 2E'_1 \left(\frac{2b^2 + 2b - 1}{b^3} \right) + 0.9074 + \ln \frac{\chi R}{C^{1/2}}$$

$$E'_1 = \frac{\chi R b^2}{24C}$$

$$\sigma_2 = E'_2 \left(\frac{35}{3b} + \frac{2}{b^2} - 2.0689 - 4 \ln \frac{\chi R}{C^{1/2}} \right)$$

$$E'_2 = \frac{\chi R b^3}{16C^{1/2}}$$

$$\sigma_3 = \frac{\chi R}{C^{1/2}} E'_1 \left(0.6094 + \frac{4.4748}{b} + \frac{3.8284}{b^2} \right)$$

$$b = \frac{16.708 \times 10^{-4}}{aDT}$$

$$\sigma_4 = \frac{\chi R}{C^{1/2}} E'_2 \left(-1.3693 + \frac{34}{3b} - \frac{2}{b^2} \right)$$

- J la valeur du coefficient linéaire de l'équation (23) calculée à partir de la distance critique de Bjerrum
J en $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{eq}^2 \cdot \text{ml.l}$
- $J_{3/2}$ la valeur expérimentale obtenue après ajustement des paramètres et $\sigma_{J_{3/2}}$ l'écart type sur cette valeur
 $J_{3/2}$ en $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{eq}^{-5/2} \cdot \text{ml} \cdot \text{l}^{3/2}$
- $\sigma_{R_{J_{3/2}}}$ valeur en Å du paramètre de distance obtenue à partir du coefficient $J_{3/2}$ et $R_{J_{3/2}}$ l'écart type sur cette valeur.
- K_A la constante d'association expérimentale et K_A l'écart type sur K_A
- a_K^B la valeur en Å de la distance minimale d'approche anion-cation calculée à partir de la valeur de la constante d'association expérimentale et de l'équation théorique de Bjerrum

$$K_A(\text{th}) = \frac{N}{1000} \int_a^q 4\pi r^2 \exp\left(-\frac{e^2}{rDkT}\right) dr \quad (21)$$

- $\sigma_{a_K^B}$ la valeur de l'écart type pour la série de mesures.

- σ_Λ la valeur de l'écart type pour la série de mesures.

Donc, on peut comparer la constante d'association expérimentale avec la valeur théorique calculée à l'aide de l'équation classique de Bjerrum

$$K_A(\text{exp}) = \frac{N}{1000} \int_{a_K^B}^q 4\pi r^2 \exp\left(-\frac{e^2}{rDkT}\right) dr \quad (22)$$

Le résultat est appelé a_K^B dans le tableau (p.). On ne peut attribuer de signification précise aux valeurs trouvées pour a_K^B , puisque l'équation (22) a été établie à partir du modèle de Debye, dans lequel le solvant est considéré comme un continuum, cette approximation étant manifestement inexacte au voisinage immédiat des ions. A cause de la couche de solvation, la distance minimale d'approche devient au moins égale à la distance critique de Bjerrum.

3.4. Vitesse relative des paires d'ions et des ions libres

La concentration d'un nucléophile qui influence sur la vitesse de second ordre d'une réaction peut être interprétée au moyen de l'équation d'Acree, si l'on connaît la constante de dissociation K_D des paires d'ions. L'hypothèse d'Acree se résume par l'équation (23) :

$$k_2 = k_1 \alpha + k_m (1 - \alpha) \quad (23)$$

k_i et k_m sont respectivement les vitesses de réaction des ions libres X^- et des paires d'ions MX et α le degré de dissociation du nucléophile, k_2 étant la constante observée de second ordre [87].



La vitesse relative k_i , attribuée à la réactivité des ions libres, varie avec le paramètre $\bar{a}$, dimension de l'ion utilisé pour le calcul du degré de dissociation, comme le montrent les calculs effectués dans l'acétone [78] ou dans l'anhydride sulfureux [88]. L'hypothèse d'Acree prédit que la nature du cation n'a pas d'effet sur la vitesse de réaction. Ceci est vérifié par Beronius qui a étudié la réaction d'échange de l'iode radioactif dans les halogénures alcalins avec l'iodure de méthyle dans le méthanol [89] et l'éthanol [90] et il constate que k_i ne change pas lorsque le cation varie dans la série des métaux alcalins. D'autre part, Béronius a montré que la réactivité des ions libres des halogénures de tétra-n-butyle ammonium contribuait à 10 % dans la réactivité des ions libres chlorure et à 20 % pour les ions bromure [77b]. Par contre, pour les halogénures de lithium, il est bien établi que les paires d'ions ne sont pas réactives [78a].

4. RESULTATS ET DISCUSSIONS

4.1 Etude de l'effet de solvant

4.1.1. Effet du solvant sur la vitesse de la réaction entre le méthyle tosylate et l'anion bromure.

Notre étude systématique de l'influence de onze solvants dipolaires aprotiques et de deux solvants protiques sur la réaction S_N2 entre le méthyle tosylate et le bromure de lithium à 25°C, conduit aux résultats du tableau 10.

Tableau 10 :

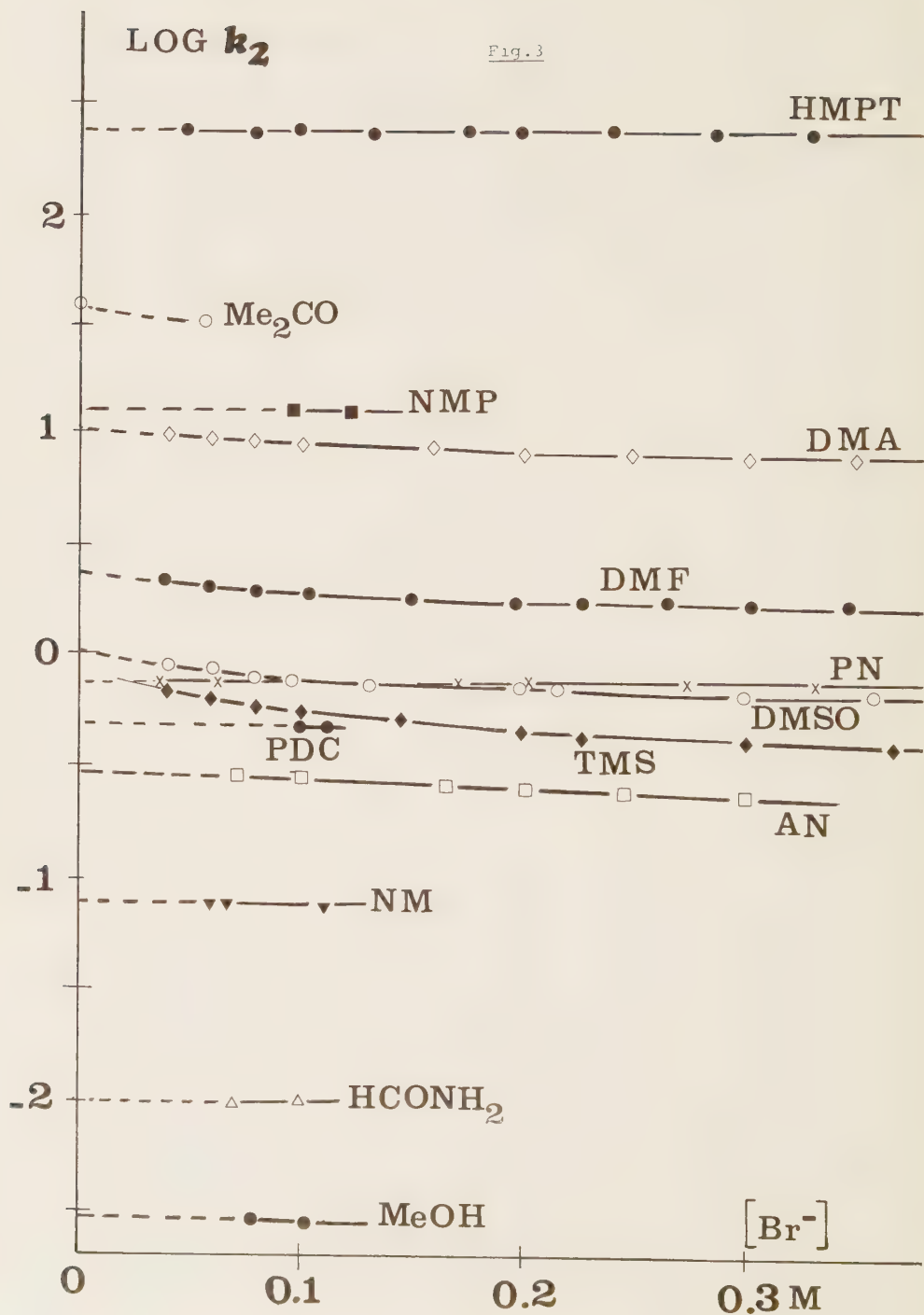
SOLVANTS	$k_2 \left[M^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	$\log k_s/k_{AN}$
PDC	0.48	0.204
DMSO	1.0	0.522
TMS	0.82	0.436
DMA	10.25	1.534
AN	0.30	0.
DMF	2.40	0.903
NM	0.15	-0.301
NMP	13.20	1.643
HMPT	240.0	2.903
Me ₂ CO	47.0	2.190
MeOH	0.0027	-2.045
HCONH ₂	0.0081	-1.560
PN	0.77	0.410
Py/DMF	1.50	0.699

Deux méthodes ont été utilisées pour la détermination des constantes de vitesse : pour les solvants n'absorbant pas en spectroscopie ultra-violette entre 250-290 nanomètres (AN, TMS, DMSO, PN, DMF, DMA, HMPT), la vitesse est mesurée spectrophotométriquement à 273 nm par la décroissance de l'absorption sous des conditions de pseudo premier ordre (Méthode A).

Pour les autres solvants : (MeOH, HCONH₂, PDC, NMP, NM, Me₂CO) les constantes de vitesse sont déterminées sous des conditions de second ordre en prélevant des échantillons de la réaction à des temps voulus. Après arrêt de la réaction, une titration potentiométrique détermine la concentration de l'halogénure non réagi (Méthode B).

Les constantes obtenues sont représentées sur une échelle logarithmique en fonction de la concentration en ion bromure (fig.3). Le bromure de tétra-n-butyle est employé avec les solvants (AN, NM, PDC) afin de réduire les paires d'ions. Pour tous les autres solvants, on prend le bromure de lithium. Les constantes de vitesse dans le PDC obtenues avec le bromure de lithium et le bromure de tétra-n-butyle ammonium sont identiques aux erreurs expérimentales près (3-5%). Pour l'acétone, une correction est apportée en divisant la constante de vitesse par le degré de dissociation du sel [76,77b,78].

Avec MeOH, HCONMe₂, NM, NMP [83] et PDC, les constantes k_2 ne changent pas quand la concentration en nucléophile varie, c'est-à-dire que l'effet des paires d'ions est négligeable,



donc les constantes de vitesse observées correspondent aux nucléophiles libres. Pour les autres solvants, k_2 est obtenue en extrapolant les valeurs expérimentales pour une dilution infinie, à l'aide du graphique $k_2 = f [\text{Br}^-]$ (voir dans la partie expérimentale l'exemple d'extrapolation pour la réaction dans le DMF).

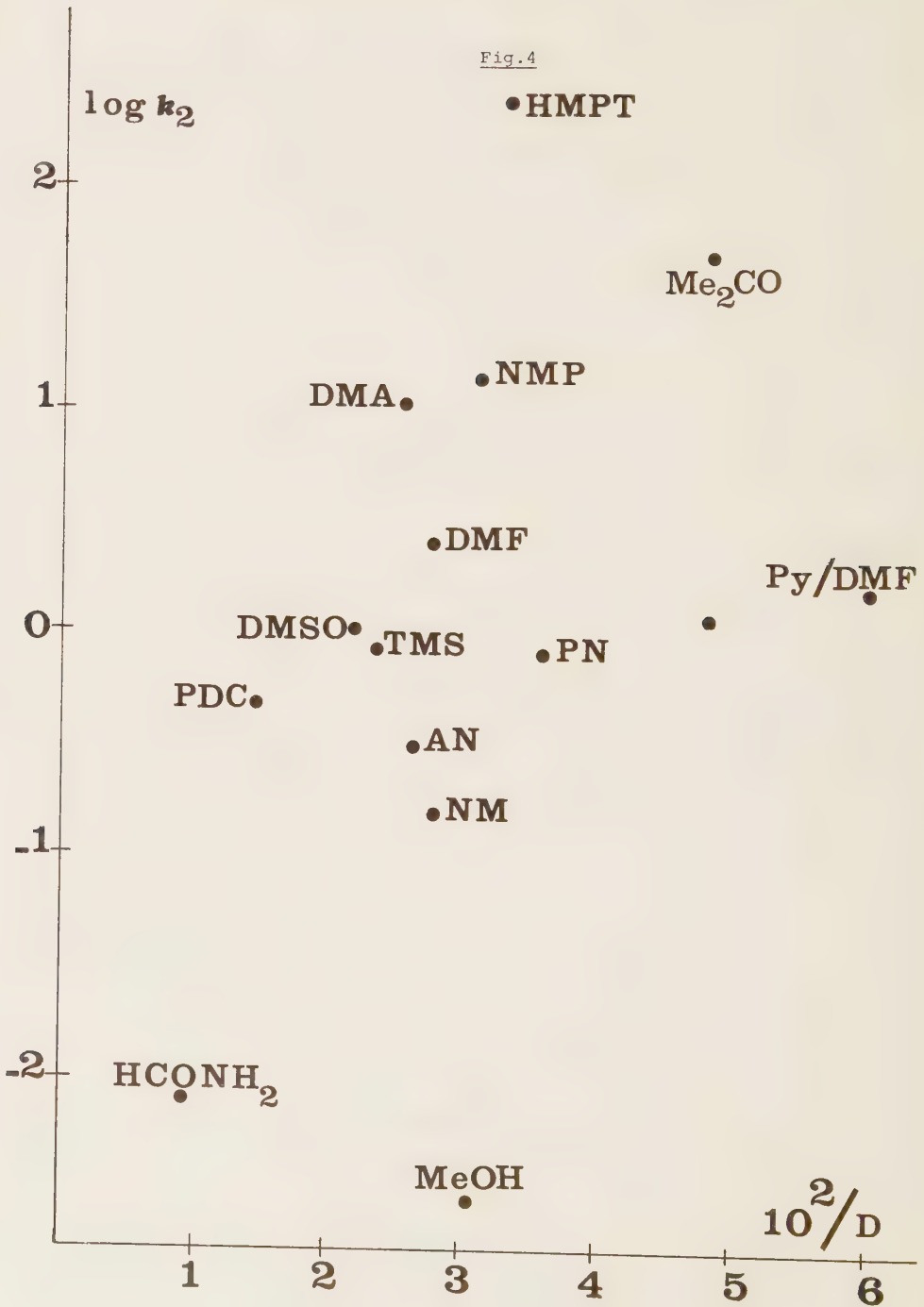
4.1.2. Influence de la constante diélectrique et des propriétés caractéristiques des solvants sur la vitesse de réaction $\text{S}_{\text{N}}2$

Nous avons essayé de relier les constantes de vitesse aux propriétés physiques des solvants utilisés. Contrairement à J.J. Delpuech [66,91], nous n'observons aucune corrélation entre le logarithme et la constante diélectrique (fig.4).

On peut juste remarquer que la réaction est très rapide dans le HMPT de constante diélectrique moyenne (30) et très lente dans les solvants de forte constante diélectrique comme le formamide ($\epsilon = 109$) et très irrégulière dans tous les autres. De même, il n'existe aucune corrélation si grossière soit-elle avec le moment dipolaire, la basicité, les fonctions empiriques définissant la polarité des solvants.

C'est pourquoi nous avons tenté de relier les constantes k_2 aux coefficients d'activité de Parker.

Fig. 4



4.1.3 Relation entre les coefficients d'activité de Parker et les résultats cinétiques.

Rappelons l'équation définie par A.J. Parker [55] :

$$\log \frac{k_S}{k_O} = \log^{\text{MeOH}} \delta_{Y^-} S_Y + C \quad (14)$$

où les coefficients d'activité des anions dans les solvants S sont donnés par rapport à un solvant de référence : le méthanol. Pour la réaction S_N2 avec le méthyle tosylate, Parker trouve une constante $C = -2 \pm 0.8$. D'après les résultats du tableau 11, la valeur calculée de $\log k_S/k_{\text{MeOH}}$

Tableau 11

SOLVANT	$\log k_S/k_{\text{MeOH}}$	$\log k_S/k_{\text{MeOH}}$ en supposant $C = -2.0$	C déduit de l'équation (14)
PDC	2.27	4.0	-3.7
DMSO	2.57	1.6	-1.0
TMS	2.48	2.8	-2.3
DMA	3.58	3.9	-2.3
AN	2.04	2.2	-2.2
DMF	2.95	2.9	-2.0
NM	1.74	2.5	-2.8
NMP	3.69	4.1	-2.4
HMPT	4.95	5.1	-2.2
HCONH ₂	0.48	-2.1	+0.6

en supposant $C = -2$, n'est pas très satisfaisante pour le PDC, DMSO, HCONH_2 où l'on note des déviations importantes. De même, les constantes C calculées d'après l'équation (21) devient fortement de la moyenne pour ces mêmes solvants. Par contre, le traitement des moindres carrés sur le logarithme de k_S/k_{MeOH} en fonction des coefficients d'activité, donne une corrélation assez grossière où la pente est 0.542 et l'ordonnée à l'origine 0.17 avec un coefficient de corrélation de 0.900. A l'exclusion des 3 solvants : (PDC, DMSO, HCONH_2), la relation de Parker permet de prévoir avec une bonne exactitude la réactivité de l'ion bromure dans les différents solvants. La corrélation peut encore être améliorée si l'on utilise les nouvelles valeurs de Parker publiées sur 1972 pour les coefficients d'activité. Le solvant de référence est l'acétonitrile. Les valeurs sont basées sur une seule hypothèse extrathermodynamique qui suppose que le potentiel de jonction entre les deux cellules, reliées par un pont de picrate de tétraéthyle ammonium est négligeable [58]. Avec ces nouveaux coefficients, nous proposons une équation empirique de la forme :

$$\log \frac{k_S}{k_{\text{AN}}} = A \log \delta_{\text{Br}^-}^{\text{AN}} + B \quad (24)$$

les constantes de vitesse sont mieux reliées aux coefficients d'activité. Le traitement des moindres carrés sur les résultats du tableau 10 donne une droite de pente $A = 0.788$ et d'ordonnée à l'origine $B = 0.108$ avec un coefficient de corrélation de 0.983.

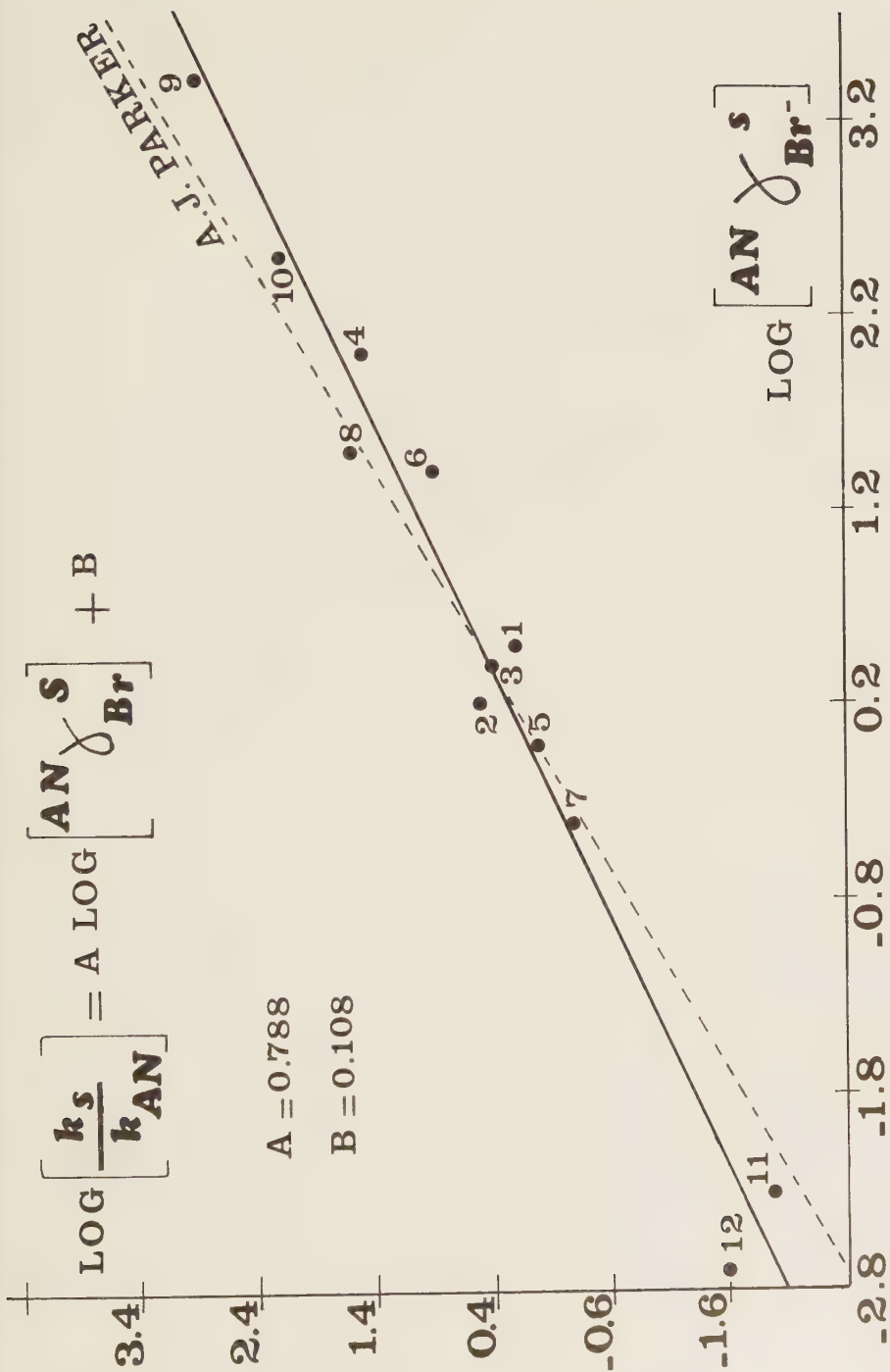


Fig. 5

On note une bonne corrélation de cette équation empirique aussi bien avec les solvants aprotiques qu'avec les protiques.

En particulier, le PDC qui déviait de 1.7 unité logarithmique de la valeur théorique calculée (Voir tableau 11 page 57) est maintenant bien relié à son coefficient d'activité. La signification théorique des constantes A et B n'est pas très claire. Cependant, il semble raisonnable de supposer que dans tous les solvants étudiés, le coefficient d'activité de l'état de transition est une fraction constante de celui de l'anion. L'application de l'équation (21) sous-entend que le rapport entre les coefficients d'activité du substrat et de l'état de transition soit constant.

Dans le tableau 12 est résumé le traitement des moindres carrés sur différentes réactions à l'aide de notre équation (24).

Tableau 12:

Réaction :	Nombre de solvants	A	B	r	Réf.
$n \text{ Bu Br} + \text{N}_3^-$	9	0.612	-0.80	0.93	59
$\text{CH}_3\text{I} + \text{Cl}^-$	8	0.813	0.33	0.96	118
$\text{CH}_3\text{I} + \text{SCN}^-$	9	0.538	0.16	0.66	118
$\text{MeTOS} + \text{Br}^-$	12	0.788	0.11	0.98	112

Notre équation (24) permet donc de prévoir assez bien la réactivité d'un anion dans un solvant donné, mais il faudrait un changement systématique dans les conditions de réaction pour comprendre la signification des paramètres A et B.

4.2. Etude de la dissociation

4.2.1. Etude de la réactivité des halogénures de lithium dans la pyridine et de l'influence des paires d'ions sur leur réactivité dans une réaction S_N2

Afin d'étudier l'effet de solvant sur une réaction de substitution nucléophile entre le méthyle tosylate et des anions halogénures, nous avons testé le système avec la pyridine, solvant dipolaire aprotique, de constante diélectrique faible ($\epsilon = 12.3$), pour observer l'ordre de réactivité des halogénures de lithium et l'existence de paires d'ions.

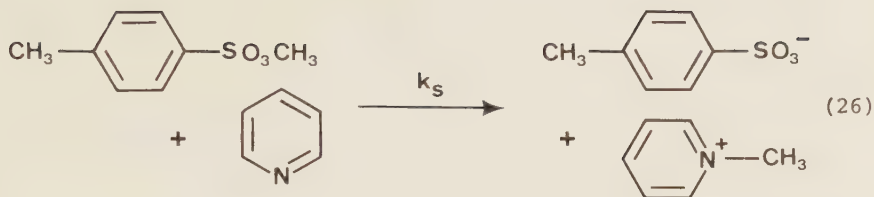
Comme évoqué plus haut, l'ordre normal de réactivité des halogénures est $I^- > Br^- > Cl^-$, ordre observé dans l'eau et les solvants protiques [92]. Mais cet ordre peut être inversé si le solvant est dipolaire aprotique [55].

Le plus important facteur responsable de la réactivité nucléophile est la solvation du nucléophile. La stabilité dans un solvant donné par rapport à un autre de référence est exprimée par le coefficient d'activité de Parker [55].

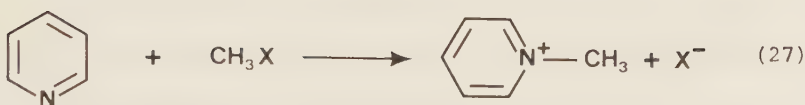
Les vitesses de nombreuses réactions S_N2 peuvent être expliquées raisonnablement à l'aide de ces coefficients. Parmi les anions halogénures, le fluorure est le plus stable dans les solvants protiques et le moins stable dans les aprotiques. Autrement dit, l'anion fluorure sera le moins réactif en milieu protique et le plus réactif en milieu aprotique. Dans les solvants de faible constante diélectrique, la situation est très compliquée. Par exemple, dans le SO_2 , le bromure est plus réactif que le chlorure [82] et la même séquence se retrouve dans l'acétone avec les halogénures de lithium. La séquence normale $Cl^- > Br^- > I^-$ est observée pour les halogénures de tétra-n-butyle ammonium [66]. Winstein a montré par des mesures de conductivité que les halogénures de lithium sont très peu dissociés dans l'acétone, d'où la formation de paires d'ions très peu réactives [82,93] par rapport aux ions libres [82] (voir page 84). Les paires d'ions existent aussi dans le DMF mais surtout aux fortes concentrations et leur effet, tout en diminuant la réactivité, n'inverse pas l'ordre $Cl^- > Br^- > I^-$ [7]. Dans cette étude, nous avons mesuré le pouvoir nucléophile des halogénures de lithium sur le méthyle tosylate (réaction 25)



avec comme réaction parallèle :



et:



Depuis les travaux de Taschner et Liberek [34], il est connu qualitativement que la vitesse de la réaction de substitution dans la pyridine augmente dans le sens $\text{LiI} < \text{LiBr} < \text{LiCl}$. L'emploi de la pyridine seule n'est pas possible, car l'évolution de la réaction conduit à un système hétérogène, c'est pourquoi nous avons travaillé avec un système pyridine DMF 83.3% ayant une constante diélectrique de 16.3. La cinétique de l'attaque des halogénures de lithium sur le méthyle tosylate en milieu pyridine-DMF est complexe à cause des trois réactions de compétition. On peut mesurer la disparition du méthyle tosylate en fonction du temps sous des conditions pseudo premier ordre ($[\text{X}^-] \ll 10 [\text{MeTos}]_0$). Quand un excès de nucléophile est présent, ce qui est toujours le cas, la réaction 27 n'est pas importante et on assiste à deux cinétiques parallèles de pseudo premier ordre. La constante de vitesse observée

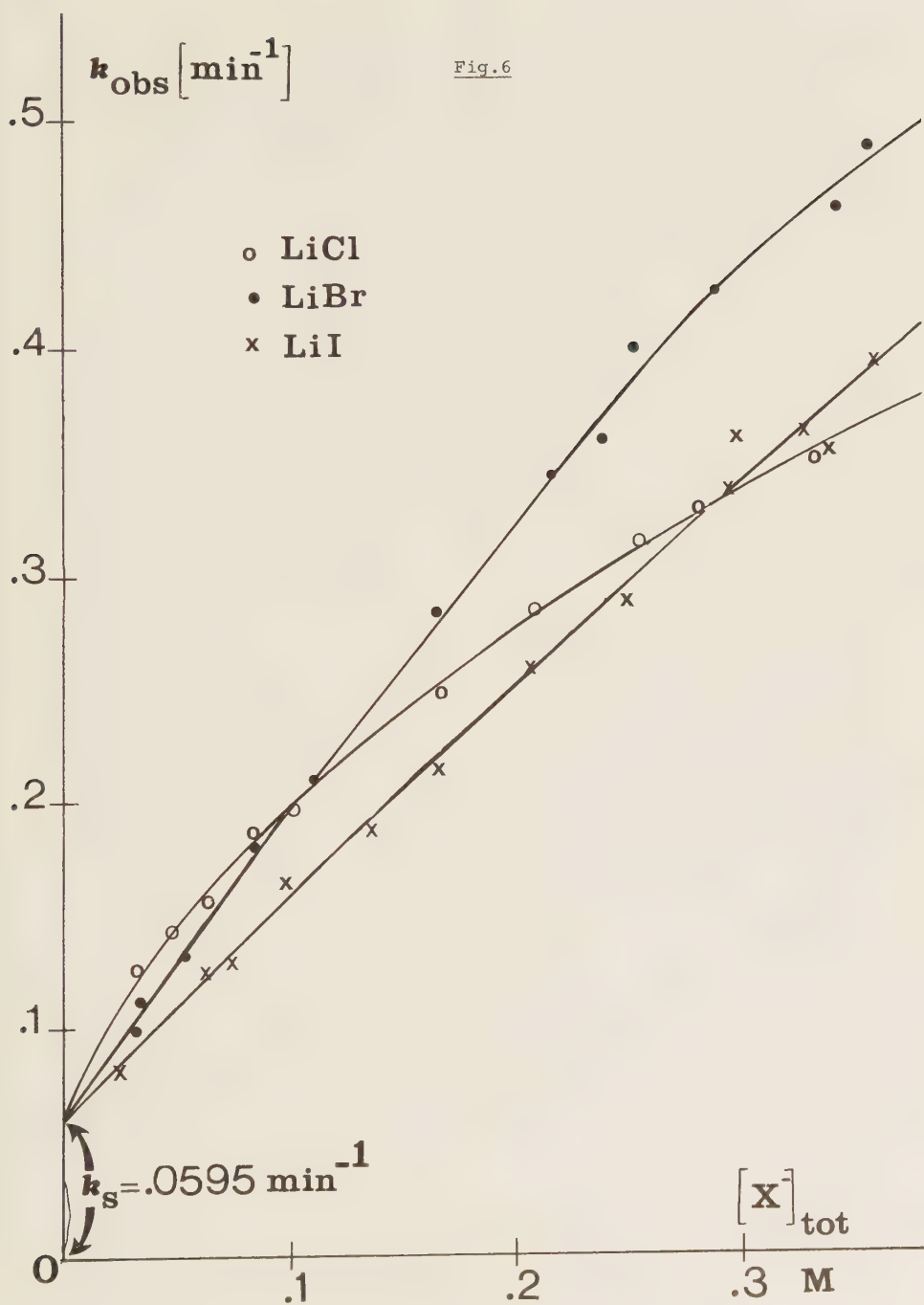
k_{obs} est obtenue en traçant $\ln \alpha_t$, en fonction du temps où α_t représente le degré d'avancement de la réaction au temps t . Si la constante de vitesse de la réaction entre la pyridine et le méthyle tosylate est k_s (réaction 26), la constante de vitesse de la réaction principale 25 est:

$$k_{\text{ps}} = k_{\text{obs}} - k_s \quad (28)$$

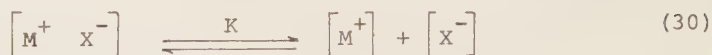
Sur la figure 6 sont représentées les constantes de vitesse observées k_{obs} , en fonction de la concentration en halogénure de lithium. Première observation : les trois courbes convergent au même point d'ordonnée à l'origine k_s , constante de vitesse pour le solvant, qui a été aussi mesurée pour vérification. Deuxième observation : il n'y a pas de relation linéaire entre k_{obs} et la concentration, mais une sensible déviation pour l'iodure et le bromure et une très forte déviation pour le chlorure, de telle sorte que l'ordre de réactivité à des concentrations inférieures à 0.1 M est $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ et entre 0.1-0.3 M est $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{I}^-$ et aux concentrations supérieures à 0.3 M est $\text{Br}^- > \text{I}^- > \text{Cl}^-$. Nous exploitons nos résultats à l'aide du modèle de Weaver et Hutchinson [7] où les coefficients d'activité des ions sont négligés et la réactivité des paires d'ions est supposée négligeable. La vitesse de la réaction entre un nucléophile libre X^- et le méthyle tosylate est donnée par la relation 29 :

$$\text{vitesse} = k_2 [\text{X}^-] [\text{MeTos}] \quad (29)$$

Fig. 6



K est la constante de dissociation des paires d'ions :



exprimée par :

$$K = \frac{\left[\text{M}^+ \right] \left[\text{X}^- \right]}{\left[\text{M}^+ \text{X}^- \right]} \quad (31)$$

Si $\left[\text{X}^- \right]_{\text{tot}}$ est la concentration totale de l'halogénure, on a :

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_2}{2} \left\{ -K + \sqrt{K^2 + 4K \left[\text{X}^- \right]_{\text{tot}}} \right\} + k_S \quad (32)$$

Comme k_S peut être mesuré séparément et que :

$$k_{\text{ps}} = k_{\text{obs}} - k_S \quad (28)$$

on a :

$$\left[\text{X}^- \right]_{\text{tot}} = \frac{k_{\text{ps}}^2}{k_2 K} + \frac{k_{\text{ps}}}{k_2} \quad (33)$$

Les constantes k_2 et K ont été déterminées en utilisant un programme des moindres carrés sur un ordinateur CDC 3800.

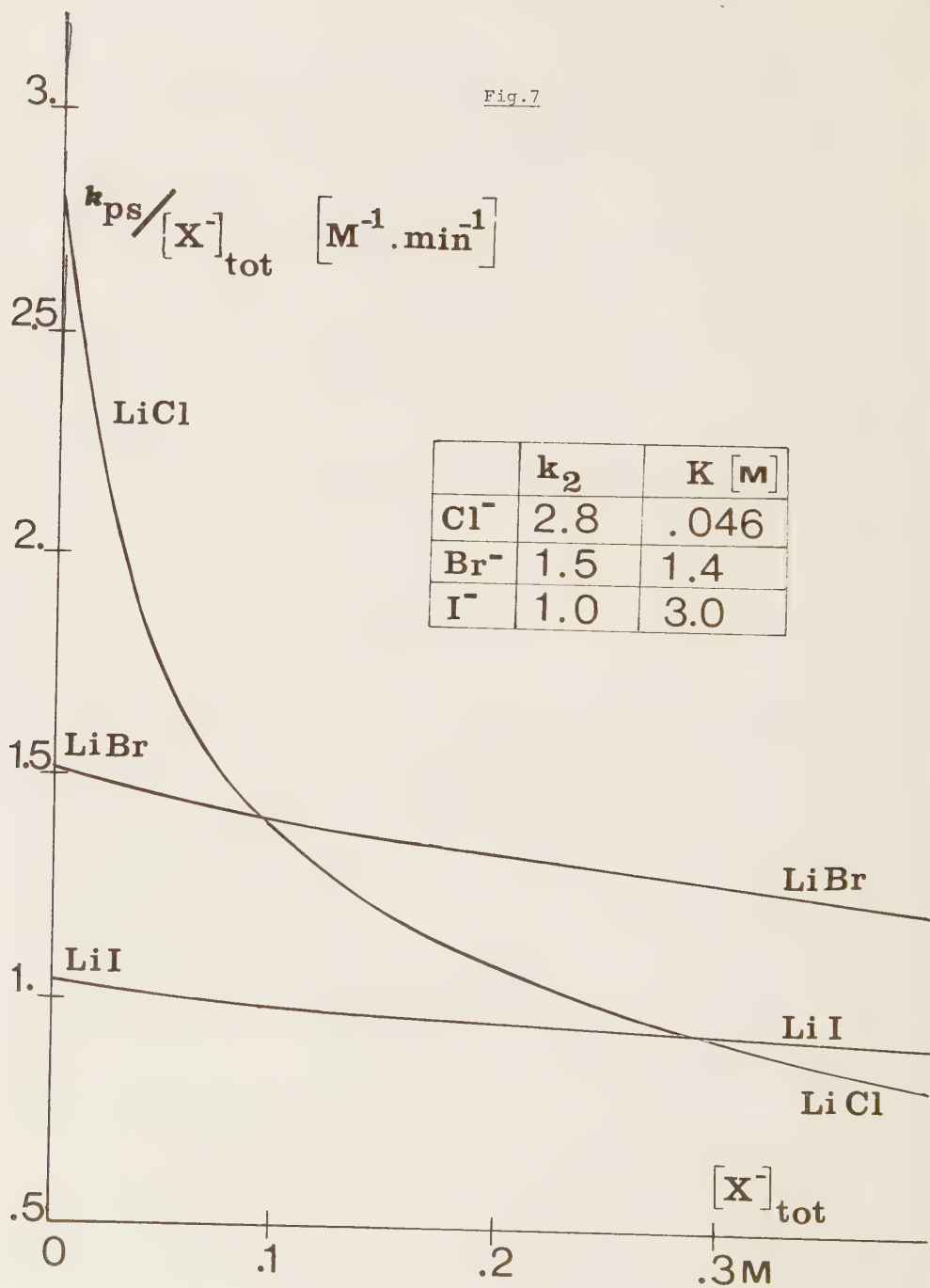
Les valeurs obtenues pour les 3 halogénures de lithium sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 :

X =	k_2	K [M] cinétique	10^3 K [M] Fuoss-Kraus	10^3 K [M] Justice
Cl^-	2.8	0.046	0.15	0.11
Br^-	1.5	1.4	3.5	1.24
I^-	1.0	3.0	8.5	3.05

Les constantes de vitesse k_2 correspondent bien à l'ordre de réactivité des ions libres $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ dans les solvants dipolaires aprotiques. Les paires d'ions sont donc très importantes dans le cas du chlorure de lithium, car les forces d'attractions coulombiennes entre les petits ions sont grandes. Si l'on trace les courbes $k_{\text{ps}} / [\text{X}^-]_{\text{tot}}$ en fonction de la concentration totale en halogénure $[\text{X}^-]_{\text{tot}}$ (fig.7), l'ordonnée à l'origine correspond à la constante k_2 , c'est-à-dire à la constante de vitesse des ions libres (dilution infinie). Il est clair que la forme des courbes est déterminée par la constante de dissociation K_D . La valeur très basse $K_D = 0.11 \times 10^{-3} [\text{M}]$ pour le chlorure de lithium entraîne une baisse considérable de la constante de vitesse aux concentrations élevées du nucléophile ($> 0.1 [\text{M}]$) tandis que pour le bromure et l'iodure, la variation n'est pas très importante. Par contre, les halogénures de tétra-n-butyle ammonium sont des électrolytes très forts. Les gros cations diminuent l'existence des paires d'ions, c'est ce qui a été prouvé par des mesures cinétiques. A une concentration de 0.165 M en halogénure de tétra-n-butyle ammonium dans 83.3% Pyridine-DMF, l'ordre de réactivité est $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, c'est-à-dire le même que pour les ions libres.

Fig. 7



4.2.2. Dissociation des halogénures de lithium dans le sol- vant 83.3% Pyridine-DMF

L'intervention des paires d'ions dans notre système a été confirmé par des mesures de conductivité. Sur la figure 8 sont enregistrées les variations de la conductance Λ des solutions des halogénures de lithium, en fonction de la racine carrée de la concentration. Ce graphique donne une bonne approximation de la valeur limite de la conductance Λ_0 qui est affinée par la méthode de Fuoss et Krauss [94] (fig.9). La valeur de la constante de dissociation est donnée par

$$K = \text{Conc} \frac{\Lambda^2}{\Lambda_0 (\Lambda_0 - \Lambda)} \quad (34)$$

En particulier, le chlorure de lithium dévie considérablement du traitement Fuoss et Krauss, par suite, peut-être, de la formation d'ions triples [95] et par l'approximation des coefficients d'activité qui sont égaux à 1 dans le traitement de Weaver et Hutchinson. Les constantes d'équilibre déterminées par les deux méthodes sont différentes mais sont dans le même ordre, ce qui signifie que le traitement n'est pas idéal. De même, la constante de dissociation déterminée conductimétriquement du chlorure de lithium dans le DMF est de 0.026 à 25°C, mais est égale à 0.18 à 0°C par la méthode cinétique de Weaver et Hutchinson [96]; ce ne sont pas les mêmes températures, mais K augmente très peu avec l'augmentation de la température [97]. Nous confirmons donc les constantes de

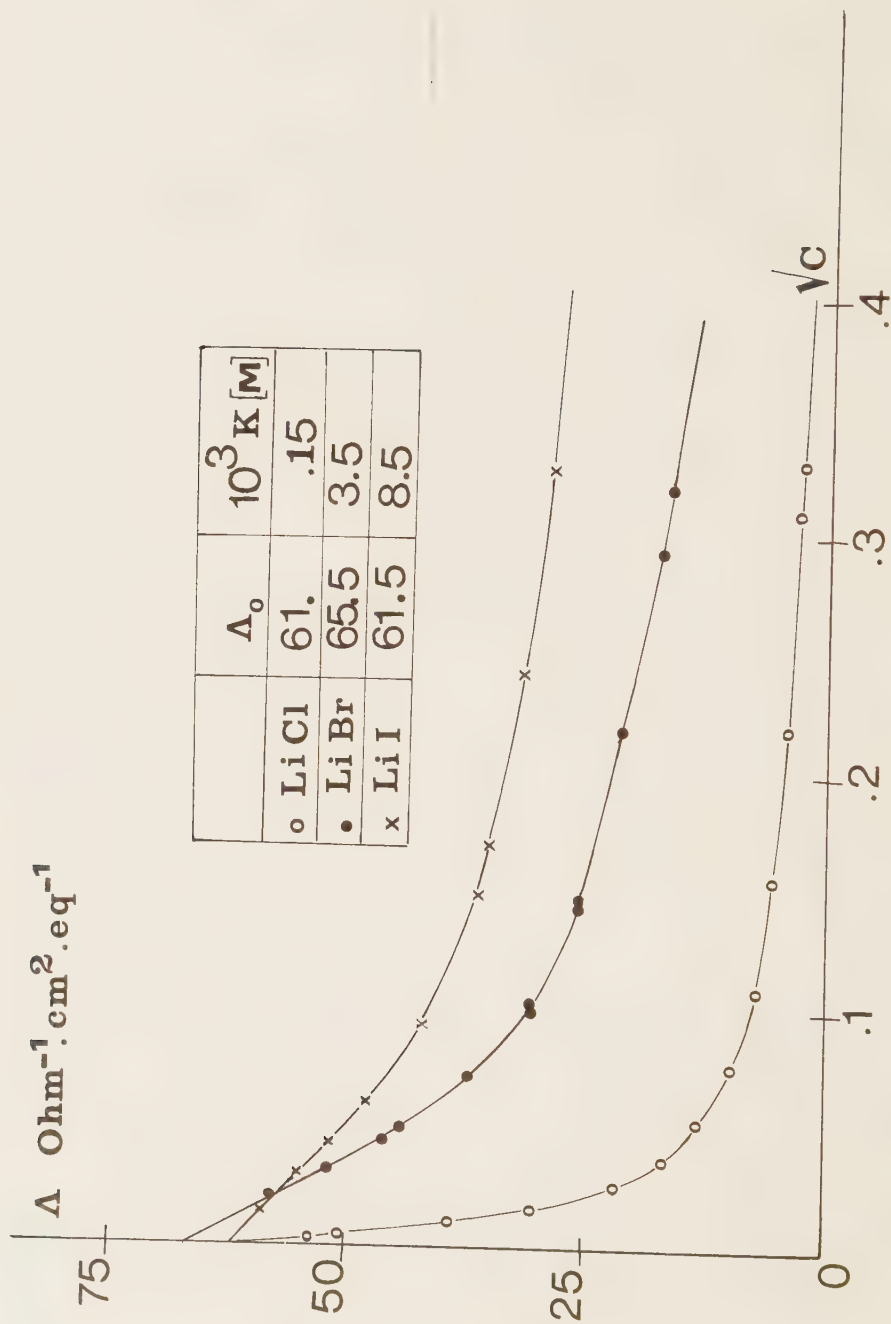


Fig. 8

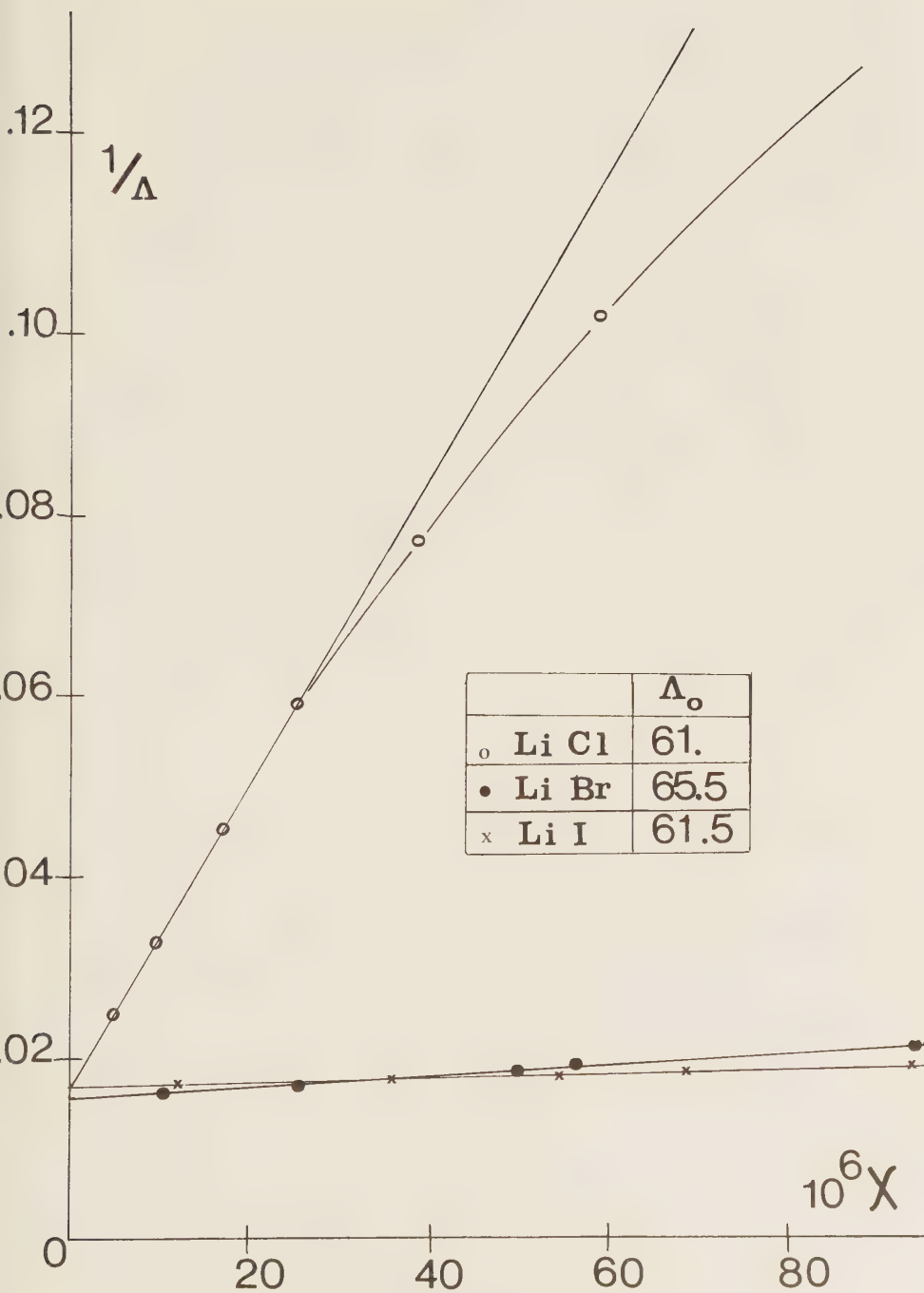


Fig. 9

dissociation obtenues par conductivité selon Fuoss et Krauss, par l'application plus poussée du traitement de Justice, mais sans obtenir beaucoup de changement. On est donc obligé d'admettre que la méthode cinétique n'est pas utilisable pour déterminer les constantes de dissociation. Ceci, n'est pas surprenant si l'on compare le traitement cinétique simple avec les calculs basés sur la conductivité.

En conclusion, dans notre système Pyridine-DMF 83,3% à faible concentration en halogénure, les ions libres sont prédominants et l'extrapolation des constantes de vitesse k_2 n'est pas trop erronée par les différents traitements; les constantes de dissociation K_D déterminée par conductimétrie et par cinétique sont du même ordre et la nucléophilicité des ions libres par les deux méthodes est la même, c'est-à-dire :



Les constantes de dissociation des différents sels de lithium dans la pyridine sont d'environ 10^{-4} [M], c'est-à-dire un peu plus basses que dans les mélanges Pyridine-DMF [98]. L'addition d'un co-solvant, le DMF, à la pyridine tend à diminuer les paires d'ions.

4.3 Influence du cation et des paires sur la nucléophilie des halogénures dans le HMPT

4.3.1. Etude cinétique entre l'éthyle tosylate et les halo- génures de lithium, de sodium, d'ammonium et de té- tra-n-butyle ammonium.

Les études cinétiques entre l'anion azoture et le bromure de n-butyle d'une part [66] et entre l'anion bromure et le méthyle tosylate d'autre part [99] prouvent l'aptitude du HMPT à accélérer les réactions S_N2 bien plus que tous les autres solvants. Cependant il n'existe pas d'autres travaux cinétiques dans ce "super-solvant" pour expliquer les facteurs d'accélération. Alors, toujours dans l'espoir d'effectuer des clivages d'esters méthyliques à l'aide d'un bon nucléophile dans le meilleur solvant, via un mécanisme $B_{Al}2$, nous avons étudié le comportement de différents agents nucléophiles, afin d'apprécier l'importance des paires d'ions, leurs effets sur la réactivité des sels et aussi l'éventuelle réactivité des paires d'ions.

Comme source de nucléophiles, nous avons utilisé les halogénures (chlorure et bromure) de lithium, sodium, ammonium et tétra-n-butyle ammonium. Les constantes de vitesse de pseudo premier ordre ont été déterminées par U.V. à 25°C, en enregistrant la décroissance de l'absorbance à 273 m μ du substrat : l'éthyle tosylate. Nous avons fait varier la concentration en halogénure de 0.02 à 0.2 M (jusqu'à 60 concentrations diffé-

rentes pour chaque étude !) et la concentration en tosylate est restée constante à 2.25×10^{-3} [M]. Les constantes de vitesse observées k_{obs} en $[\text{mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ sont représentées sur la figure 10 pour l'anion chlorure et sur la figure 11 pour l'anion bromure. De ces deux graphiques, on s'aperçoit que la représentation de k_{obs} n'est pas une fonction linéaire de la concentration en halogénure. En plus, les vitesses des sels de lithium et sodium sont bien plus élevées que celles du tétra-n-butyle ammonium qui sont elles-mêmes plus élevées que celles correspondant au cation ammonium. Les vitesses extrapolées k_2 en $[\text{mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ (pente à l'origine sur les figures 9 et 10) des différents nucléophiles sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14

Sels	Li^+	Na^+	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+$	NH_4^+
Cl^-	13.4	- (*)	8.4	2.6
Br^-	2.0	2.0	1.4	1.3

(*) Non mesuré, car la solubilité du chlorure de sodium est trop faible dans le HMPT.

Ces résultats sont très surprenants, car c'est exactement l'inverse de ce que l'on observe dans l'acétone, où les vitesses de réaction des sels de lithium sont très réduites

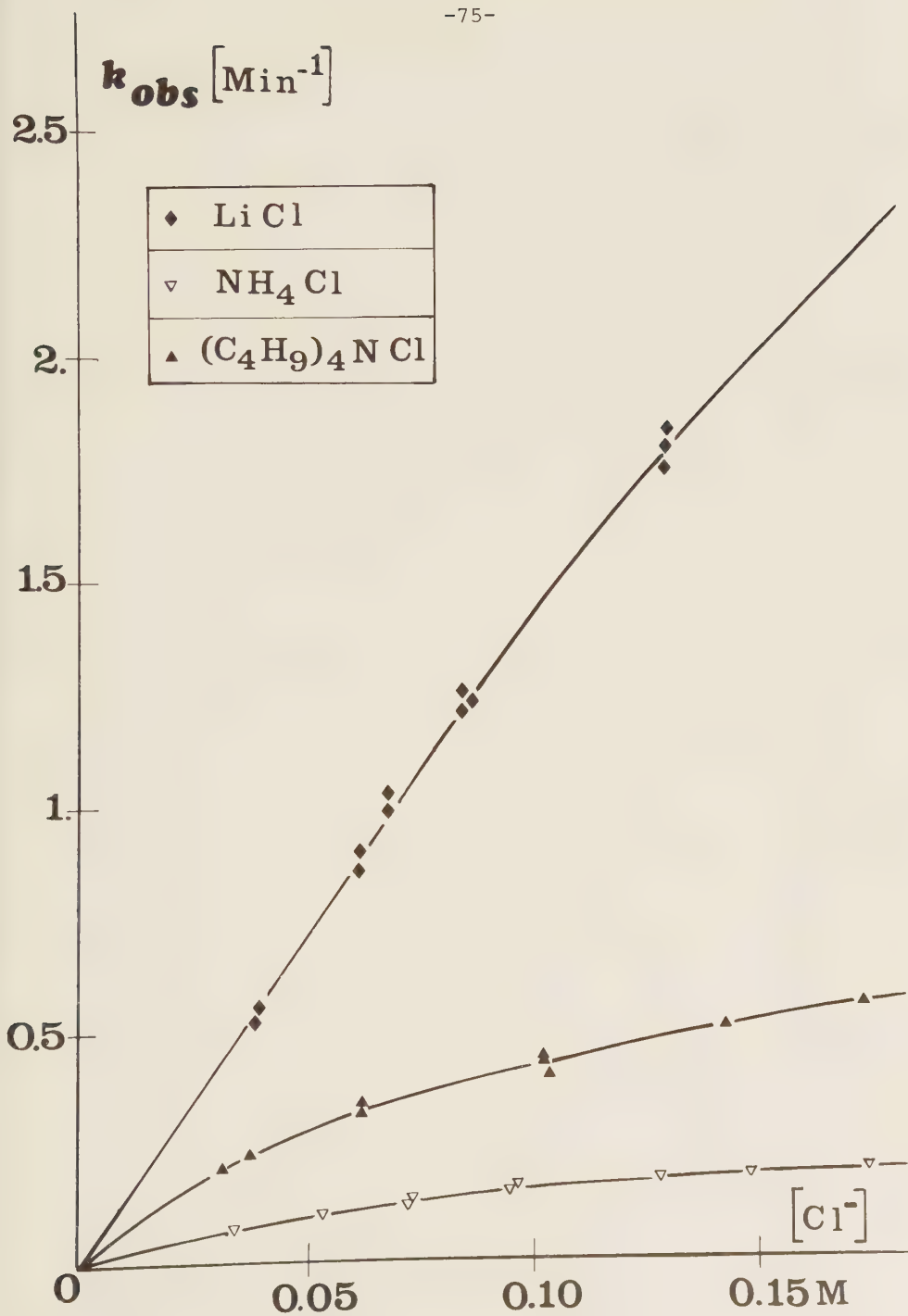


Fig.10

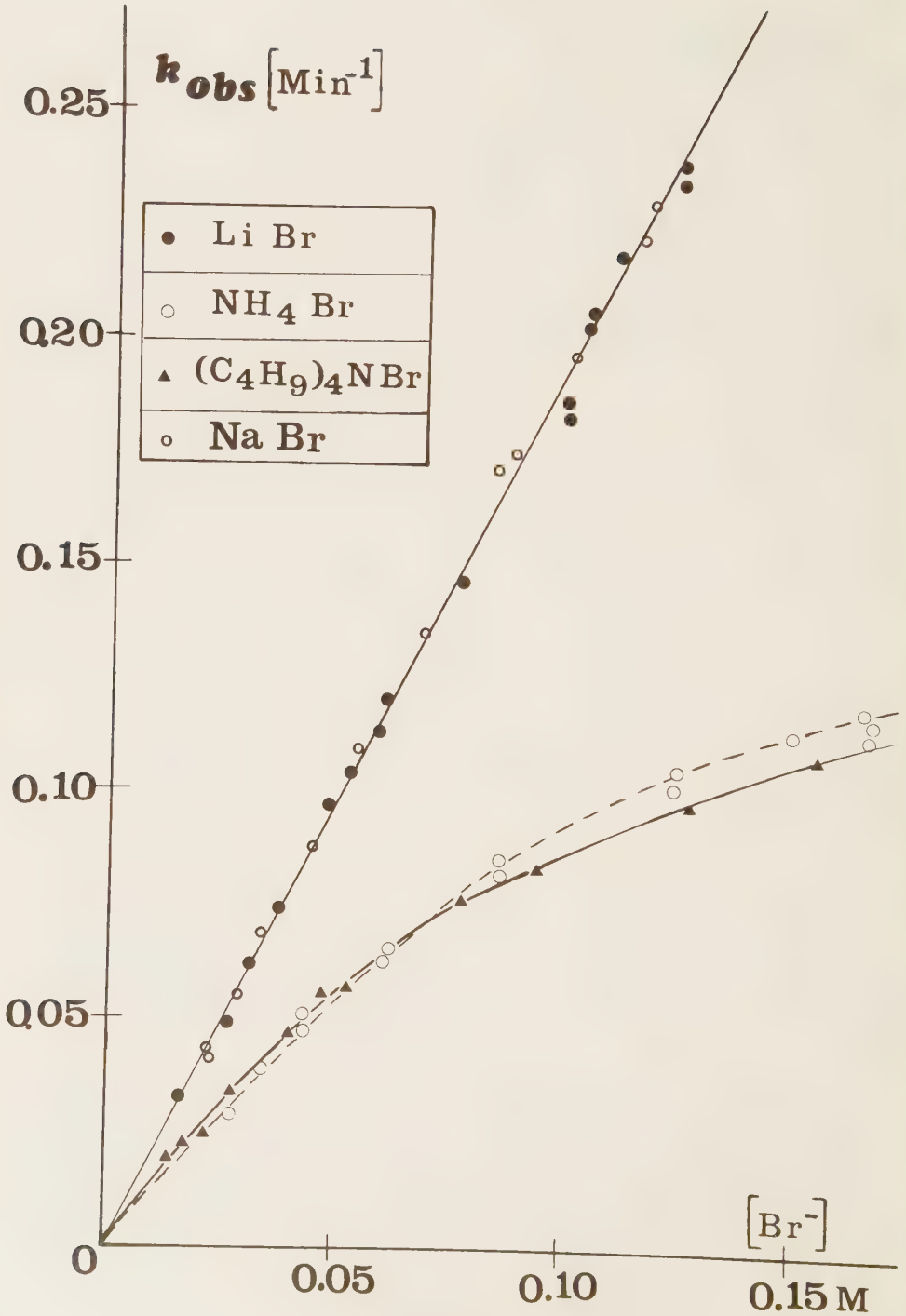


Fig.11

(par l'effet des paires d'ions) comparées aux sels de tétra-n-butyle ammonium qui sont très dissociés [76,77,100]. Et pourtant, on pourrait penser que dans les deux solvants dipolaires aprotiques (acétone et HMPT), les petits cations comme le lithium et le sodium, sont très bien solvatés! Des résultats des études cinétiques, nous pouvons conclure que dans le HMPT les sels de lithium et de sodium sont beaucoup plus dissociés que les sels de tétra-n-butyle ammonium et encore plus que les sels d'ammonium. Déjà J.F. Normant avait remarqué le haut degré de dissociation du chlorure de lithium dans le HMPT, mais sans donner de valeur numérique [100].

4.3.2 Etude de la conductivité des halogénures de lithium, tétra-n-butyle ammonium et d'ammonium dans le HMPT

Comme dans le cas du système Pyridine-DMF, nous avons cherché à rationaliser l'influence surprenante de la nature du cation sur les vitesses de substitution, en déterminant le degré de dissociation des sels par conductimétrie. L'analyse des données par l'équation de Justice [84] nous permet de fixer les conclusions suivantes (tableau 15). L'ion lithium présente une densité de charge superficielle plus grande que celle de l'ammonium et du tétra-n-butyle ammonium et par conséquent, constitue avec sa couche de solvation une entité plus volumineuse. Donc à même anion, la distance minimale d'approche anion-cation doit être plus grande pour le

Tableau 15 :

Nucl.	N	10^4 C max C min	$\kappa\alpha^{\frac{1}{2}}$ max min	Λ_0	J	$J_{3/2}$	$K_A [M]$	$10^3 K_D$ [M ⁻¹]	σ_Λ	$R_{J_{3/2}}$ cm	$\frac{B}{a_K}$
Li Cl [100]	17	250. 2.	0.73 0.07	24.52 ± 0.22	751. ± 0.5	-1969. ± 426.4	17.1 ± 7.4	58.48 ± 0.13	0.523	8.9 ± 0.9	6.1
Li Cl	14	1250. 4.	1.49 0.10	25.10 ± 0.31	768. ± 0.5	-1555. ± 36.2	25.2 2.7	39.70 ± 4.30	0.540	7.8 ± 0.1	4.9
Bu NCl	18	1400. 1.	1.06 0.06	25.10 ± 0.17	770. ± 0.3	-2876. ± 63.2	157.8 ± 6.0	6.34 ± 0.16	0.254	10.5 ± 0.1	2.0
NH ₄ Cl	18	1610. 1.	0.74 0.06	23.98 ± 0.24	734. ± 0.2	-4575. $\pm 295.$	660.4 ± 29.8	1.51 ± 0.03	0.228	13.2 ± 0.4	1.6
Li Br	16	1520. 6.	1.45 0.12	24.66 ± 0.13	754. ± 0.2	-1418. ± 20.2	30.34 ± 1.20	32.96 ± 0.83	0.212	7.5 ± 0.1	4.3
Bu ₄ NBr	19	1600. 2.	1.16 0.08	24.67 ± 0.20	756. ± 0.3	-2372. ± 45.8	104.0 ± 4.7	9.61 ± 0.21	0.315	9.7 ± 0.1	2.3
NH ₄ Br	16	1580. 2.	1.16 0.08	23.61 ± 0.20	722. ± 0.3	-1922. ± 60.5	103.5 ± 4.9	9.66 ± 0.20	0.295	8.9 ± 0.1	2.3

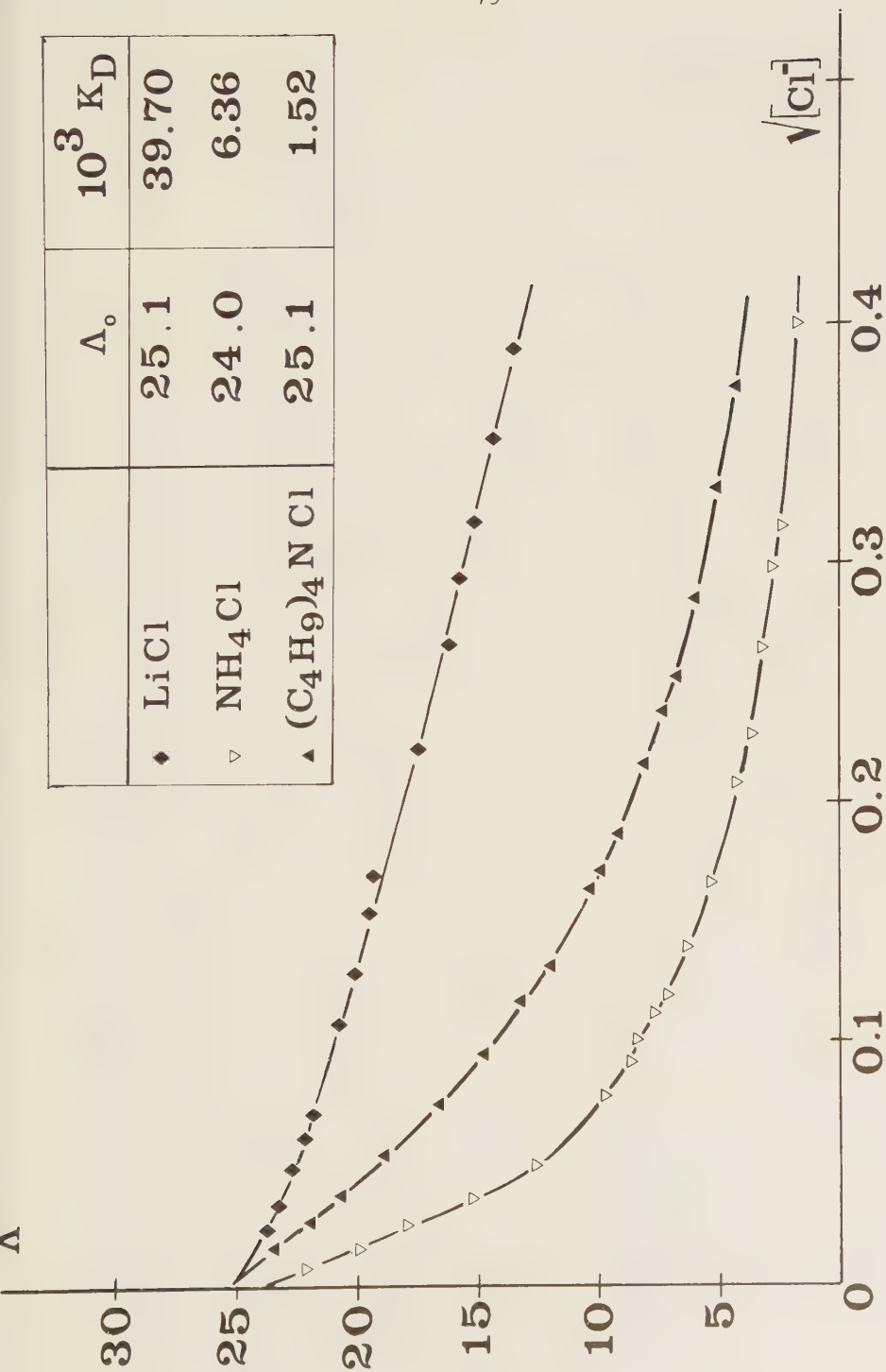
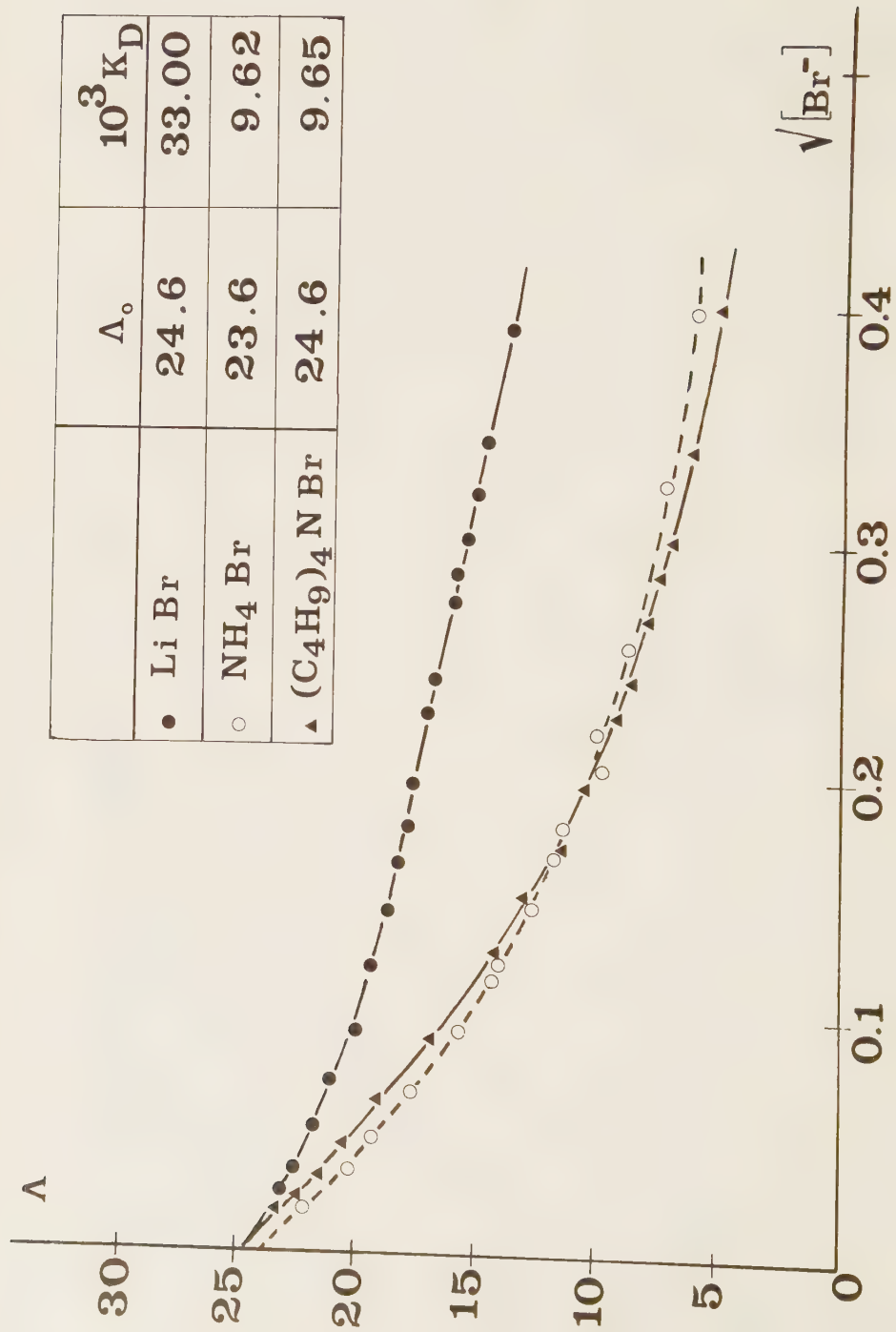


Fig. 12

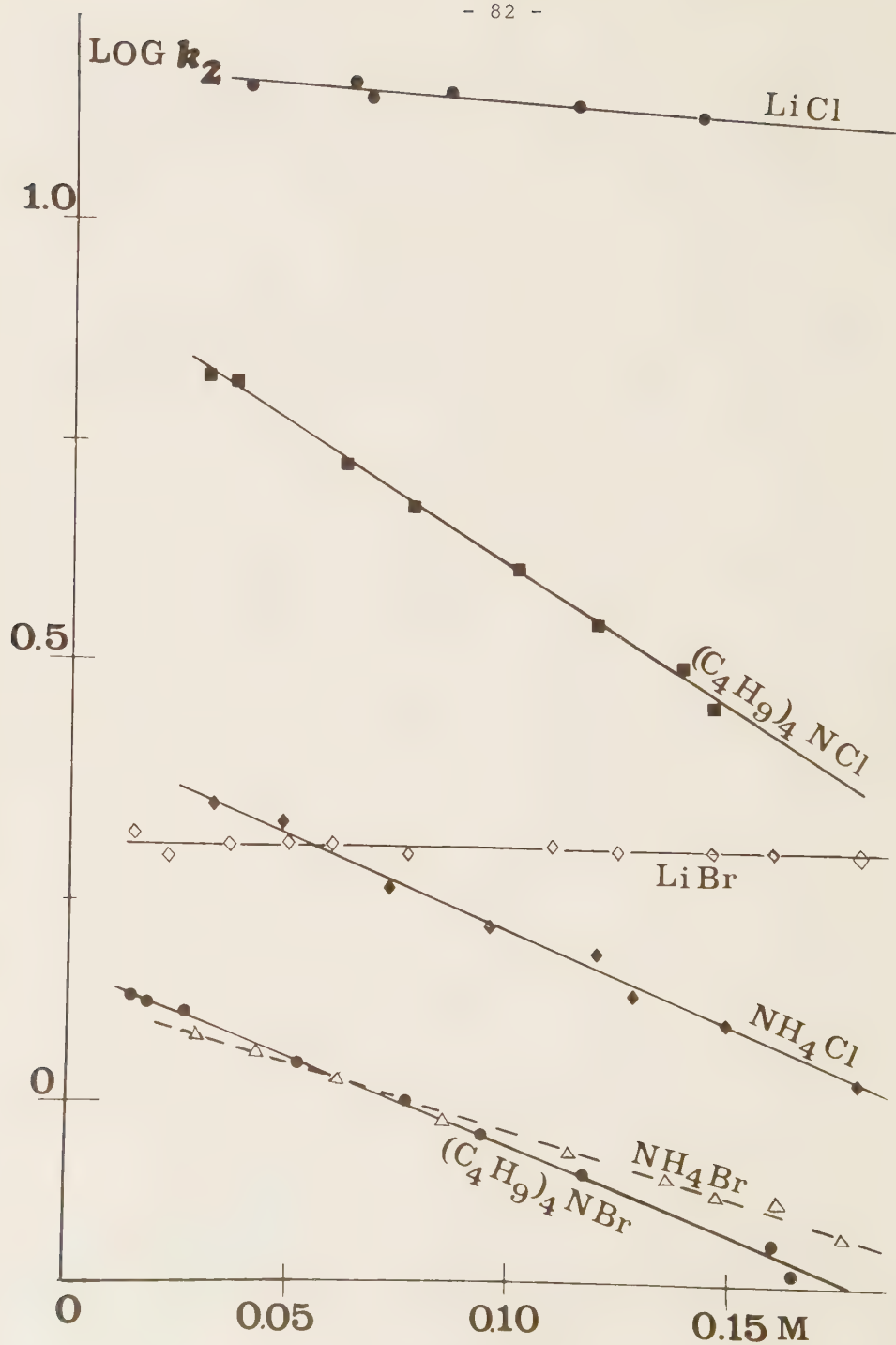


-Fig. 13-

lithium que l'ammonium et le tétra-n-butyle ammonium. Ce fait est constaté en regardant la dernière colonne (a_K^B) du tableau 15. En tenant compte de tous les paramètres du système, nous trouvons l'ordre de dissociation :



ce qui confirme bien nos mesures cinétiques où nous prédisions une faible dissociation des halogénures de tétra-n-butyle ammonium en milieu HMPT. On constate que les halogénures de lithium sont très dissociés, ceux de tétra-n-butyle ammonium très peu dissociés. Différents laboratoires électrochimiques étudiant la dissociation d'électrolytes dans le HMPT trouvent le même ordre de dissociation, mais avec de sensibles variations. Par exemple, si l'on analyse les données numériques de J.F. Normant, on trouve pour le chlorure de lithium $\Lambda_0 = 24.52 \text{ cm}^2 \cdot \text{mole}^{-1}$ et $K_D = 0.03968 \text{ M}^{-1}$ [100], de J.Y. Gal $\Lambda_0 = 27.08$ [101]. Nous pensons que ces différences dans les résultats sont sans grande importance du point de vue qualitatif. Elles peuvent être attribuées à ce solvant très capricieux qu'est le HMPT [102]. Après deux soigneuses distillations, il doit être traité environ une heure sous un vide très poussé de 10^{-7} mm, afin d'éliminer les dernières traces de diméthyle amine, puis conservé sur tamis moléculaire $4\text{\AA}$ et protégé de la lumière pour éviter la formation de peroxydes. Ainsi, nous avons obtenu un excellent solvant de conductivité maximum de $10^{-7} \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, degré de pureté ja-

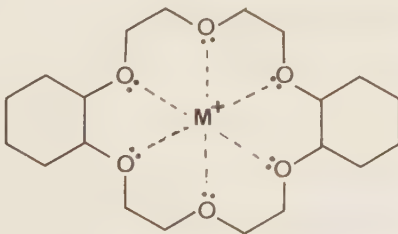


-Fig.14-

mais obtenu dans les autres laboratoires [103]. Nous l'utilisons le jour même, sinon les résultats ne sont pas reproductibles. La conséquence directe de la haute constante de dissociation des sels de lithium est leur grande réactivité comparée aux sels d'ammonium et de tétra-n-butyle ammonium. Ainsi sur la figure 14, on constate qu'à une concentration voisine de 0.15 M, le chlorure de lithium est 10 fois plus rapide que le chlorure d'ammonium et même le bromure de lithium est plus rapide que le chlorure d'ammonium par un facteur de 1.6 !

4.3.3. Influence des polyéthers macrocycliques sur la vitesse de la réaction : éthyle tosylate/bromure de lithium dans le HMPT.

La plus importante et certainement unique propriété des polyéthers macrocycliques (crown éthers) est leur tendance à former des complexes avec les cations métalliques tels que (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , NH_4^+ , Zn^{2+} , La^{3+} ...) et sels similaires. De tels complexes sont le fait d'attractions électrostatiques entre le cation et le doublet libre de l'oxygène (fig.15).



Dicyclohexyle-18-crown-6 complexés avec un cation alcalin.

Fig.15

Dans tous les cas, l'addition d'un polyéther (fig.15) augmente la dissolution du sel dans un solvant [104]. Ainsi, l'addition d'un éther couronne à un solvant, par l'effet de complexation, augmente la réactivité du nucléophile. Le "18 crown 6" est connu pour augmenter considérablement la réactivité des alkoxydes de potassium dans le DMSO. A haute concentration, les sels forment des paires d'ions qui sont séparées par l'éther pour donner des ions séparés [105]. Le dicyclohexyle-18-crown-6 est très efficace vis-à-vis du phénate de sodium où il provoque une augmentation de la vitesse de réaction de substitution nucléophile de 150'000 [106]. Par contre l'addition du même éther ne provoque pas d'augmentation de la réactivité du bromure de lithium en milieu HMPT. Ce résultat confirme l'analyse conductimétrique, à savoir que ces sels sont très dissociés en milieu HMPT. La faible décroissance observée sur les valeurs de k_2 est probablement due à la présence d'eau dans l'éther couronne qui est très difficile à purifier.

4.3.4. Réactivité des paires d'ions

La détermination des constantes de dissociation par conductimétrie permet d'évaluer la réactivité des ions libres par rapport aux paires d'ions. Les constantes de vitesse sont examinées à l'aide de l'équation d'Acree [87], sous une forme réarrangée (35) au moyen d'un programme des moindres carrés. Les résultats de cette analyse sont groupés dans le tableau 16.

$$k_2 / \alpha = k_i + k_m \frac{1 - \alpha}{\alpha} \quad (35)$$

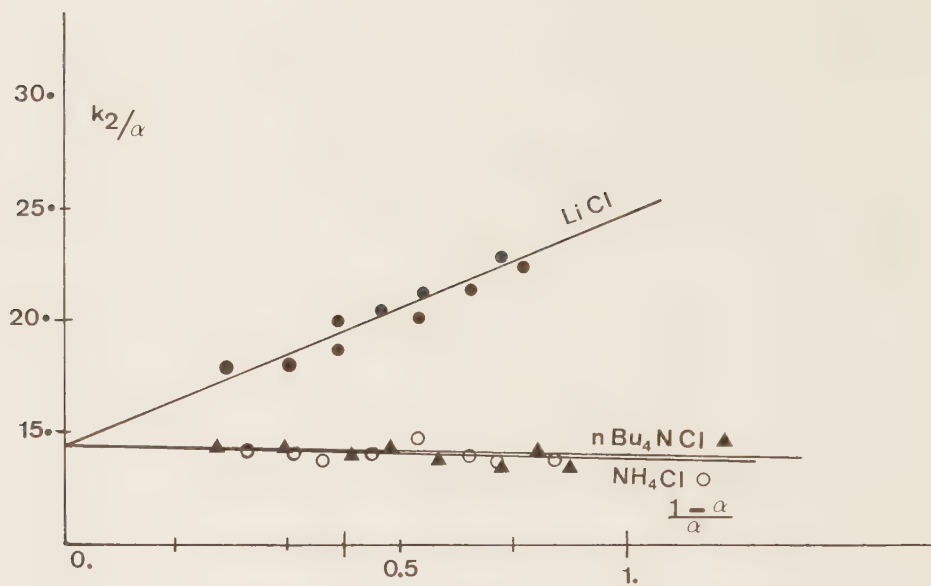
(Voir les figures 16 et 17)

Tableau 16

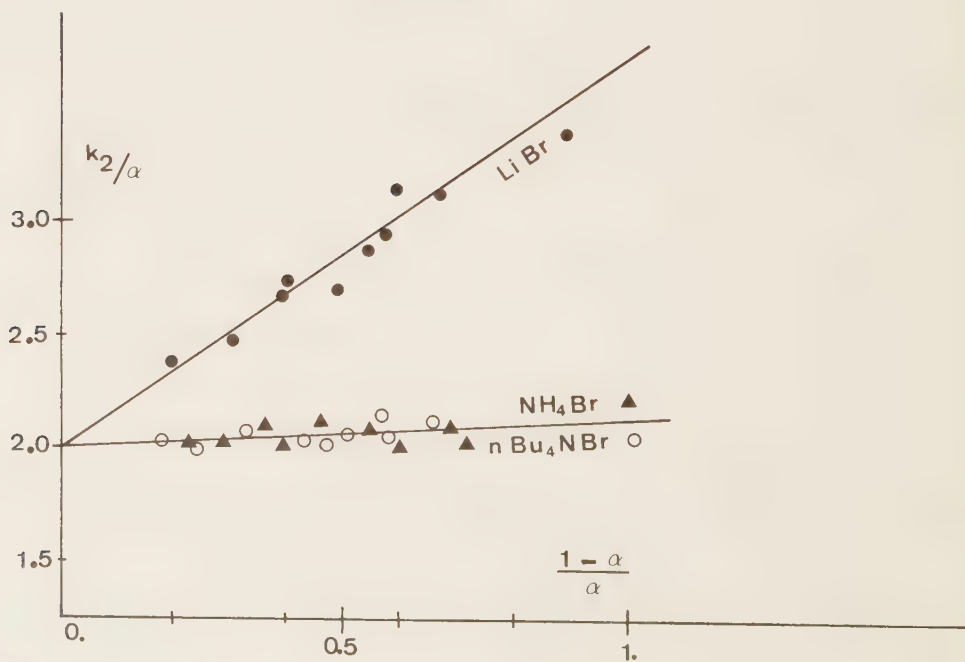
Sels	k_i	k_m	$r^{a)}$
LiCl	14.4 ± 1.1	10.50	0.90
NH ₄ Cl	14.4 ± 0.6	-0.70	0.80
n-Bu ₄ NCl	14.4 ± 0.6	-0.50	0.80
LiBr	2.0 ± 0.1	1.70	0.92
NH ₄ Br	2.0 ± 0.08	0.15	0.95
n-Bu ₄ NBr	2.0 ± 0.1	0.15	0.91

a) coefficient de corrélation

La seule conclusion de ce tableau est que k_i demeure inchangée lorsque le cation varie. Mais la précision sur k_m est trop faible pour tirer des conclusions. En effet, sur des droites de faible pente le coefficient de corrélation est toujours mauvais [107] et c'est ce que l'on constate pour les halogénures d'ammonium et de tétra-n-butyle ammonium où la valeur de k_m est voisine de zéro.



- Fig.16 -



- Fig.17 -

Nos résultats montrent clairement une relation entre la constante de vitesse k_m , attribuée aux paires d'ions et la distance de contact des ions a_K^B , c'est-à-dire qu'on observe une grande réactivité des paires d'ions lorsque la distance entre les ions est grande et une faible réactivité lorsqu'elle est petite. Par exemple, on note pour le bromure de lithium $k_m = 1.70$ pour $k_i = 2.0$ avec une distance de contact $a_K^B = 4.3 \times 10^{-8}$ cm, alors que pour le bromure d'ammonium $k_m = 0.15$ pour $k_i = 2.0$ avec $a_K^B = 2.3 \times 10^{-8}$ cm. Les résultats des différents chlorures conduisent à la même conclusion.

4.3.5. A propos de la validité des équations de conductance.

Une récente publication de K. Miyoshi met en évidence les résultats très contradictoires obtenus si l'on emploie l'équation de Fuoss-Onsager de 1965 ou celle de Fuoss-Hisia de 1967 ou celle de Pitts de 1953 [108]. Pour lever toute ambiguïté, nous avons exploité les résultats numériques de Isacson et Wikander [109] à l'aide de l'équation de Justice, pour comparer s'il y a lieu les éventuelles différences entre les diverses équations (tableau 17).

Tableau 17 : K_A en M^{-1}

Sels	NaI	KI	RbI	CsI
Fuoss-Onsager	124.	120.	192.	264.
Shedovsky	155.	167.	228.	312.
Justice	203.	202.8	266.3	333.1

De même, l'étude des constantes d'association du bromure de lithium dans des mélanges eau-acétone confirme les résultats très discordants dus à la nature de l'équation. Ainsi, pour un mélange de 20% en eau dans l'acétone, le bromure de lithium a une constante d'association qui varie de 74% si l'on emploie l'équation de Fuoss-Onsager ou de J.C. Justice comme le témoigne le tableau 18 :

Tableau 18 : K_A en M^{-1}

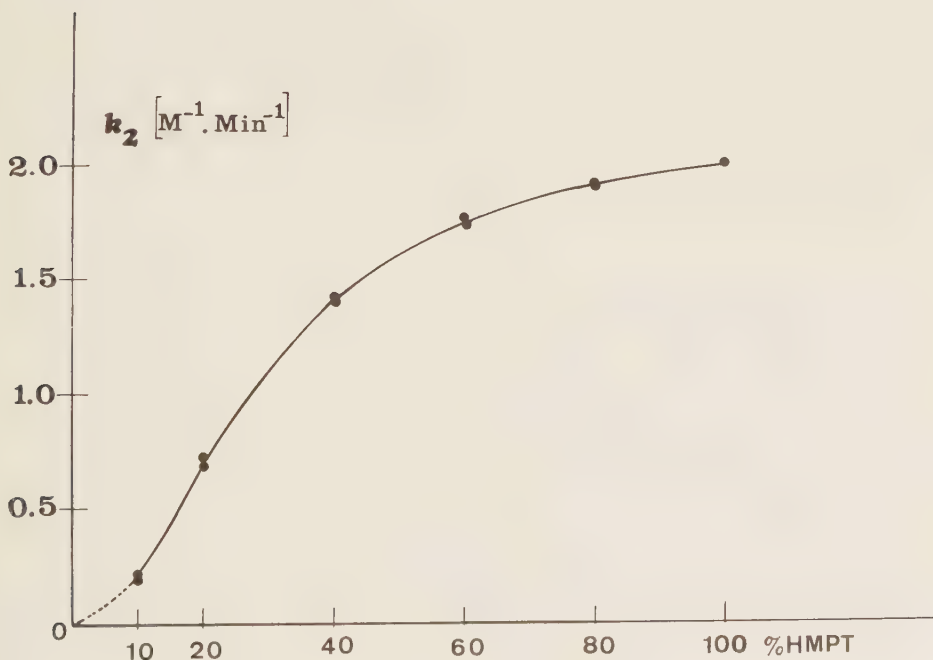
% Eau	0.005	3.005	20.
Fuoss-Onsager	4202.0	908.9	27.8
Justice	4257.	989.	48.4

Avec de telles variations sur les constantes d'association et par conséquent sur le degré de dissociation α , il est impossible de trouver une valeur reproductible pour la vitesse des paires d'ions k_m . En effet, la valeur de k_m représente la pente de la droite dans l'équation (31) qui est égale à $\frac{1-\alpha}{\alpha}$ qui évidemment varie avec les différentes valeurs de α . Par contre, l'ordonnée à l'origine k_i , constante de vitesse des ions libres, est indépendante de α et varie très peu (voir tableau 16). En conclusion, il est impossible pour l'instant de chiffrer correctement la réactivité des paires d'ions puisque les électrochimistes ne sont pas tous d'accord sur l'équation de base de conductimétrie.

4.4. Nucléophilie de l'anion bromure dans des mélanges

HMPT-THF

Certains auteurs utilisent des mélanges de solvants HMPT-THF, par exemple, pour remplacer le HMPT pur. C'est pourquoi nous avons mesuré la constante de vitesse de second ordre entre le bromure de lithium et l'éthyle tosylate à 25°C par U.V., afin d'en étudier l'effet de la concentration du THF sur la vitesse. Les variations de k_2 sont résumées dans le tableau 19 et représentées sur la figure 18.



- Fig.18 -

Tableau 19 :

%HMPT	%THF	$k_2 \left[M^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \right]$
100	0	2.00
80	20	1.91
60	40	1.74
40	60	1.40
20	80	0.80
10	90	0.21

Lorsque le pourcentage de THF augmente la réactivité de l'anion bromure décroît régulièrement, ce qui est un résultat sans surprise car on sait (voir pages 38 et 52) que l'anion bromure est le plus réactif dans le HMPT.

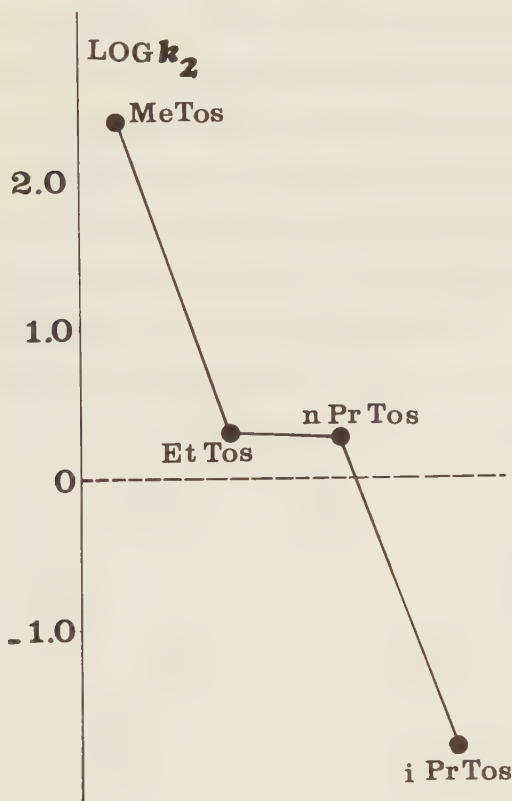
4.5. Réactivité de l'anion bromure avec différents tosylates dans le HMPT

La réactivité de l'anion bromure avec les quatres tosylates suivants décroît dans l'ordre : méthyle > éthyle > propyle isopropyle.

Tableau 20 :

Tosylates	Me	Ft	n-Propyle	iso-Propyle
$k_2 \left[M^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \right]$	240.	2.0	1.85	0.016
$\lg k_2$	2.38	0.30	0.267	-1.80
k_2 rel.	15'000	125.	115.	1.

La plus importante information de cette étude cinétique est que le rapport entre les constantes de vitesse du méthyle tosylate et de l'éthyle tosylate est de 120.



- Fig.19 -

En effet, nous pouvons déjà prévoir la haute sélectivité d'un nucléophile vis-à-vis d'une fonction méthylque.

4.6. CONCLUSION

4.6.1. Accélération considérable des S_N2 en milieu aprotique

Les figures 3 et 5 montrent clairement que la réaction S_N2 avec un nucléophile anionique est très lente dans les solvants protiques (MeOH, $HCONH_2$) et si nous passons du NM à l'AN, PDC, TMS, DMSO, PN, la vitesse augmente considérablement. De tous les solvants utilisés, c'est le HMPT qui présente le plus d'intérêt. L'anion bromure y est 800 fois plus réactif que dans l'acétonitrile et 90000 fois plus que dans le méthanol ! Une accélération considérable de la vitesse de la réaction suivante a été observée par J.J. Delpuech [66] .



$$k_2(\text{HMPT}) / k_2(\text{MeOH}) = 203'000$$

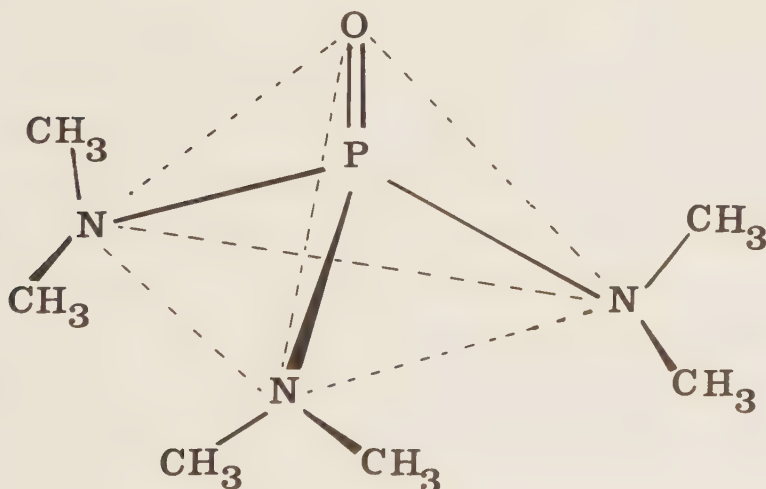
Un changement de solvant peut donc faire varier considérablement la vitesse d'une réaction et par un choix approprié, on pourra l'accélérer ou la ralentir. Comme la réactivité des anions est fonction non seulement du degré de solvation mais aussi du degré d'association avec les cations, un anion engagé dans une paire d'ions, est beaucoup moins nucléophile qu'un anion libre. Or, la tendance que présente les ions à s'associer dépend entre autres de leurs dimensions. Les paires d'ions sont d'autant plus liées que les ions qui les constituent sont plus

petits, de sorte que dans un solvant peu dissociant (acétone pour les halogénures de lithium) la réactivité relative apparente des anions dépend de la nature du cation.

4.6.2. Rôle exceptionnel du HMPT

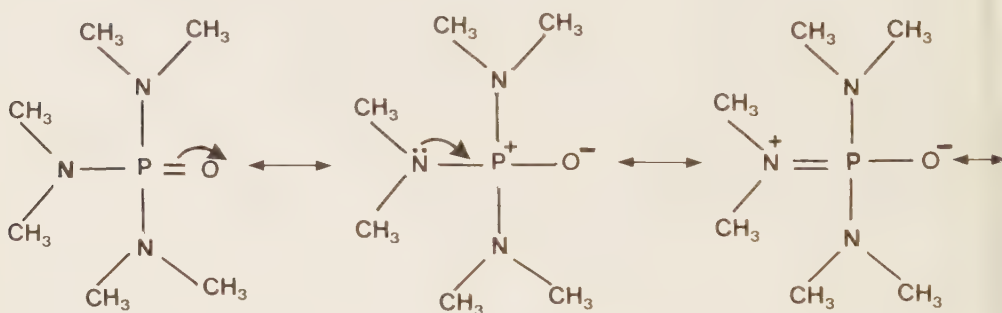
Parce que dans le HMPT, le coefficient d'activité de l'anion est le plus grand, les réactions de substitution bimoléculaire entre les substrats neutres et les nucléophiles chargés sont les plus rapides. A quoi donc peut-on attribuer cette fantastique augmentation de la réactivité ?

Le HMPT possède une structure tétraédrique [110] .



- Fig. 20 -

On peut concevoir plusieurs formes de résonance où la charge positive de l'HMPT se répartit à la fois sur les atomes d'azote et de phosphore, et avec la forte densité électronique sur l'atome d'oxygène [111], le HMPT possède un moment électrique très élevé (4.31 Debye) et un caractère basique très prononcé ($\Delta\delta = 2.03$ ppm)



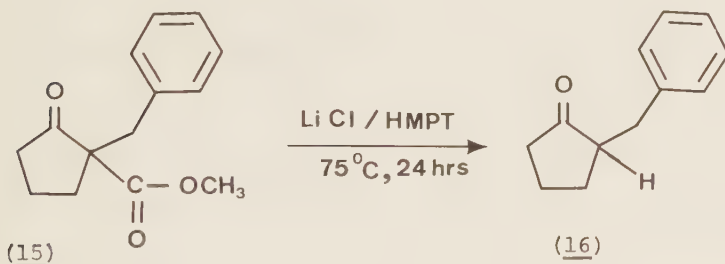
Le pôle négatif du dipôle de la molécule HMPT est libre de donner lieu à des interactions fortes et spécifiques du type cation-solvant, car il n'y a pas de possibilité de liaison hydrogène. En plus, l'influence de la charge positive répartie sur les atomes de phosphore et d'azote est atténuée par les groupements méthyles qui jouent aussi un grand rôle par leur encombrement stérique. Donc un anion en solution dans le HMPT sera pratiquement libre, d'où sa très grande réactivité.

5. APPLICATIONS DU SYSTEME NaCN-HMPT A LA DECARBOXYLATION

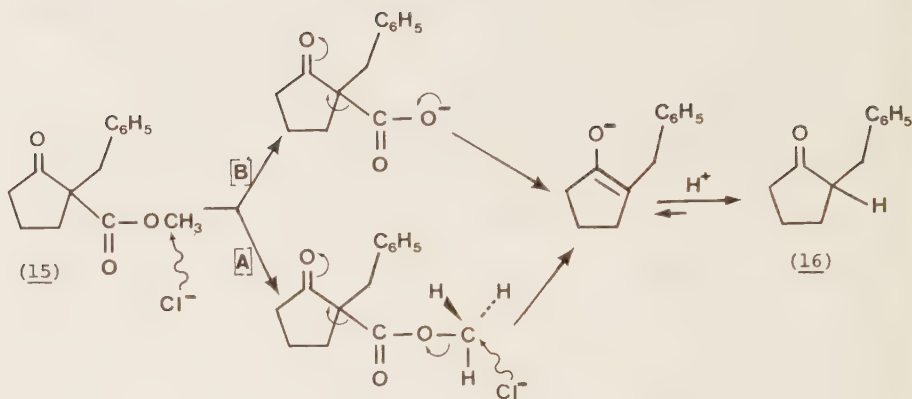
D'ESTERS β -CETONIQUES ET AU CLIVAGE D'ESTERS CARBOXYLIQUES

5.1. Décarboxylation d'esters β -cétoniques

De notre étude précédente des solvants et des différents agents nucléophiles, il découle que le couple LiCl-HMPT est le meilleur système pour les réactions de substitution nucléophile bimoléculaire. C'est pourquoi nous avons essayé de réaliser une attaque de l'atome de carbone "alcool", par un mécanisme $B_{A1}2$ en réétudiant le clivage du 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone (15) dans ce système.



Cette réaction a été auparavant effectuée par Eschenmoser et Elsinger [6,35] avec un système iodure de lithium dihydraté dans la collidine. Cette décarboxylation peut suivre une voie concertée [A] ou passer par un intermédiaire carboxylate [B] pour donner le 2-benzyle-cyclopentanone (16).



Si l'on traite 15 avec deux moles d'excès de chlorure de lithium dans le HMPT à 75°C pendant 24 heures, on obtient 90% de 2-benzyle-cyclopentanone (16). Si l'on remplace le LiCl par le cyanure de sodium, on obtient plus de 90% de produit décarboxylé 16 et ceci en moins d'une heure à 75°C ! Le système NaCN -HMPT n'a pu être étudié cinétiquement avec l'éthyle tosylate à 25°C pour des raisons de solubilité du sel. Afin de connaître l'augmentation de la réactivité du nouveau système NaCN -HMPT par rapport aux halogénures de lithium dans le DMF et le HMPT, nous mesurons les constantes de vitesse à 75°C de la décarboxylation de la 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone (15). La réaction s'effectue sous une atmosphère d'azote. A des temps appropriés, nous prélevons des échantillons et après hydrolyse et extraction au tétrachlorure de carbone des produits organiques, nous suivons par RMN

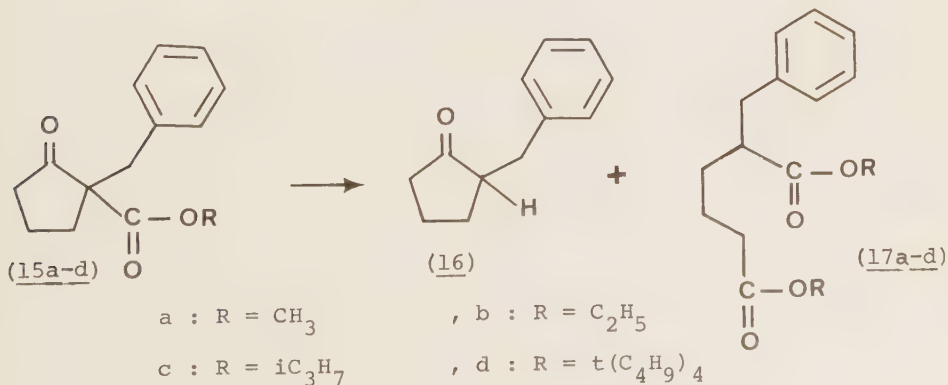
la disparition du signal du méthyle de la fonction ester par rapport aux protons aromatiques. Les données sont analysées par l'équation du second ordre au moyen d'un programme des moindres carrés écrit par J.C. Perlberger (Université de Genève). Les résultats de la réaction des autres esters sont aussi résumés dans le tableau 21.

Tableau 21 :

Sel	Solvant	Ester	$10^3 k_{\text{obs}}$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$10^3 k_{\text{rel}} \text{S}_{\text{N}}2^{\text{a}}$	r^{b}
NaCN	HMPT	<u>15a</u>	249.	243.	0.9733
NaCN	DMF	<u>15a</u>	8.17	—	0.9841
LiCl	HMPT	<u>15a</u>	9.49	—	0.9996
LiBr	HMPT	<u>15a</u>	3.86	—	0.9573
NaCN	HMPT	<u>15b</u>	3.97	3.37	0.9576
NaCN	HMPT	<u>15c</u>	0.94	0.81	0.9597
NaCN	HMPT	<u>15d</u>	1.02	—	0.9627

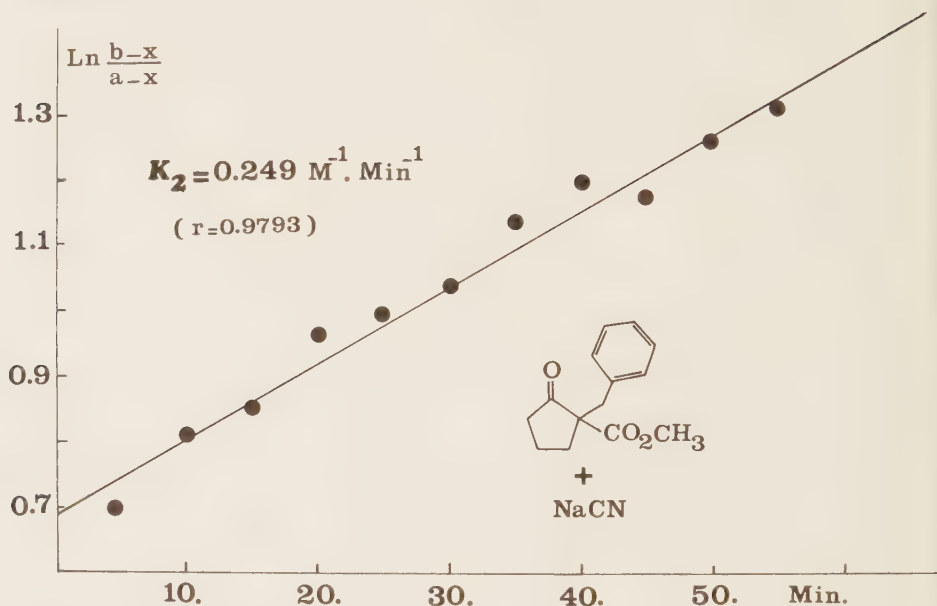
a) Valeur corrigée pour la réaction secondaire 17a-d

b) Coefficient de corrélation



Un exemple de cinétique est donné par la figure 21.

Figure 21

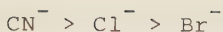


Réaction à 75°C dans le HMPT, du cyanure de sodium avec la 2-benzyle 2-carbométhoxycyclopentanone.

$$[\text{NaCN}]_0 = b = 0.113 \text{ M} \quad ; \quad [\text{Ester}]_0 = a = 0.0627 \text{ M}$$

x est la concentration du cyanure de sodium au temps t .

Comme le laissaient supposer nos études cinétiques sur l'effet de solvant, le remplacement du DMF par le HMPT provoque une augmentation de la constante de vitesse par un facteur de 30 (ce rapport était de 100 avec le méthyle tosylate comme substrat [112]). Dans le HMPT, la réactivité relative des nucléophiles étudiés vis-à-vis du 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone est dans l'ordre :

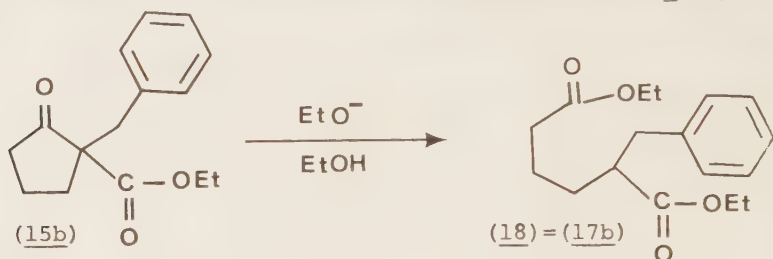


65. 2.45 1.0

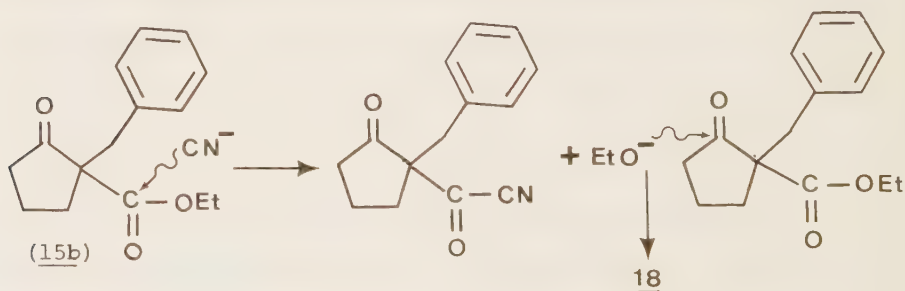
En utilisant les valeurs connues de la littérature pour la réactivité des halogénures dans le DMF [7,112], nous constatons qu'avec notre système NaCN-HMPT les réactions sont accélérées par un facteur de 5 à 10000 par rapport au système LiI.2H₂O-DMF. Les réactions des esters éthyliques, isopropyliques et tertibutyliques avec le cyanure de sodium sont plus compliquées. La réaction secondaire conduisant aux produits 17a-d peut constituer jusqu'à 20% de la réaction principale. Dans le tableau 21, les constantes de vitesse sont corrigées pour cette réaction secondaire en supposant que ce sont deux réactions parallèles "consommant" chacune un équivalent de cyanure de sodium. Ainsi le rapport des vitesses entre les esters méthyliques et éthyliques est de 72, ce qui est caractéristique pour un mécanisme S_N2. Les constantes de vitesse des autres esters sont aussi en accord avec cette hypothèse sauf pour l'ester tertibutylique où une réaction d'élimination pourrait concurrencer la vitesse de substitution apparente. Les vitesses relatives sont dans l'ordre :

Me > Et > i-Pr	~	ester t-butylique
300 4.1 1.		1.

Les structures des produits secondaires ont été élucidées par leur propriété spectrale. Aussi celle de 17b a pu être confirmée par la synthèse de ce produit, en traitant 15b avec l'éthylate de sodium dans l'éthanol à reflux [114].



Le composé 18a a exactement les mêmes absorptions en I.R., les mêmes déplacements chimiques en RMN, un spectre de masse identique et le même R_f en chromatographie sur couche mince que le produit secondaire (17b). La formation de 18, à partir de 15b, peut être expliquée par l'attaque du cyanure sur le groupe carbonyle avec déplacement de l'alcoolate qui lui, peut par une réaction de Rétro-Dieckmann, attaquer la fonction cétone d'une deuxième molécule d'ester β -cétonique.

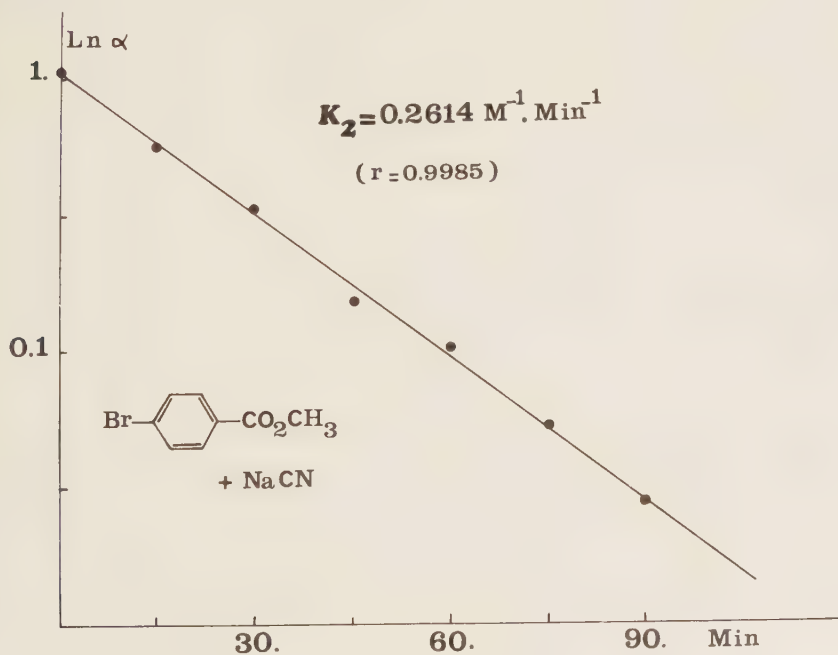


Vu la haute sélectivité du clivage des esters méthyliques par rapport aux autres fonctions esters pour les tosylates et les

esters β -cétoniques, il était aussi intéressant de vérifier cette spécificité avec les esters de structure générale.

5.2. Réaction du cyanure de sodium dans le HMPT avec les esters para-substitués de l'acide benzoïque.

Ces réactions furent observées sous des conditions pseudo premier ordre, en mesurant la disparition du signal de l'ester méthylique par rapport à un standard interne (tétra-décane ou naphthalène) par la technique de chromatographie en phase vapeur, en utilisant un intégrateur digital (Exemple fig. 22).

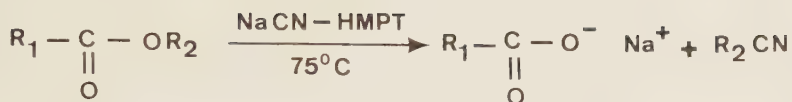


- Fig.22 -

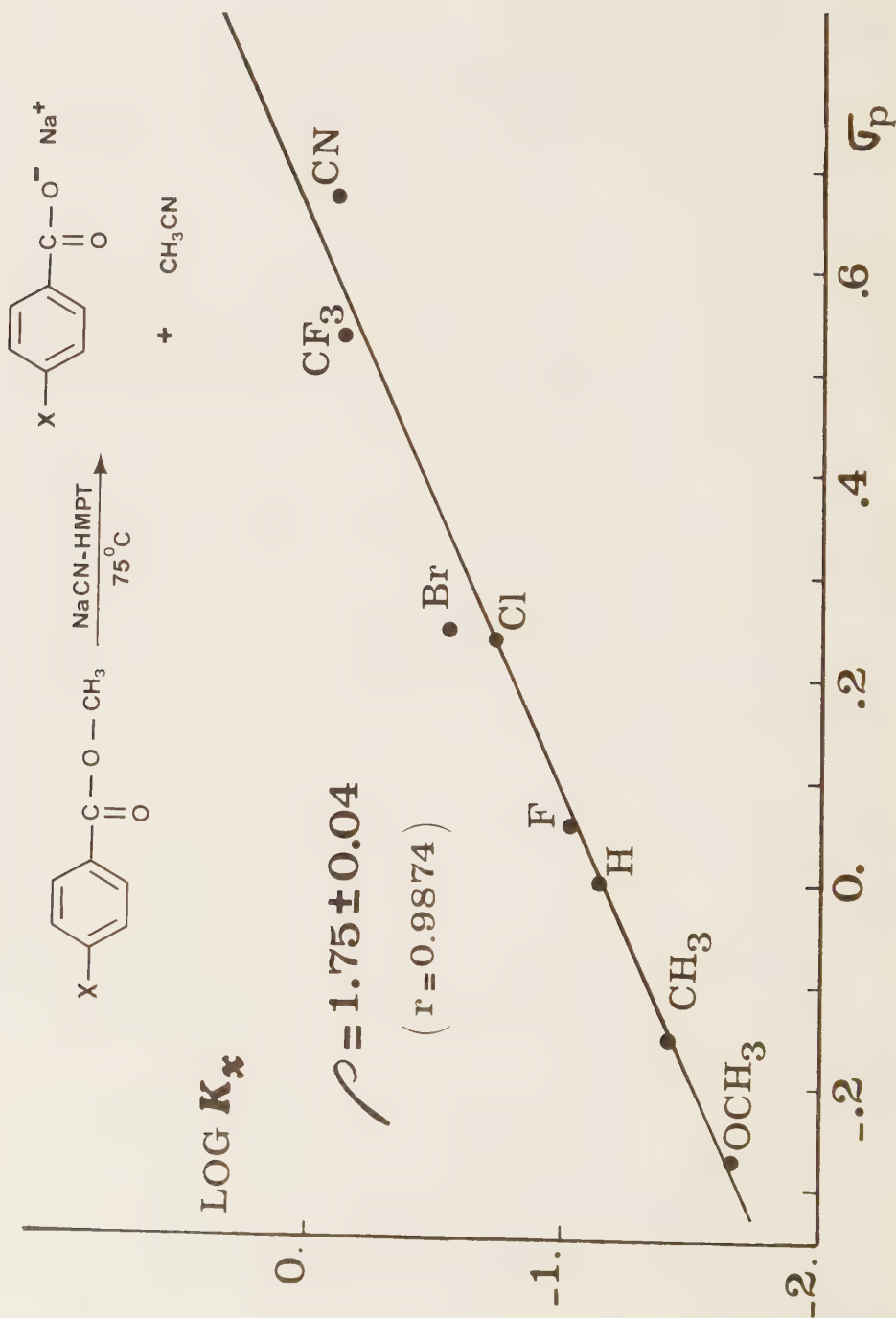
La figure 22 montre la réaction du cyanure de sodium avec l'ester méthylique de l'acide para-bromobenzoïque dans le HMPT à 75°C qui suit une loi cinétique de pseudo premier ordre avec $[NaCN]_0 = 0.15472[M]$ et $[Ester]_0 = 0.0169[M]$, α étant le degré d'avancement de la réaction.

Le traitement de douze esters carboxyliques à 75°C par le système NaCN-HMPT donne les résultats qui sont résumés dans le tableau 22. Les études cinétiques montrent qu'il existe une grande différence de réactivité entre les esters méthyliques et éthyliques et le facteur trouvé qui est de 144, est conforme pour le mécanisme B_{A1}^2 proposé. La figure 23 représente le logarithme des constantes de vitesse des méthyles benzoates para-substitués avec le cyanure de sodium en fonction des constantes σ_p de Hammet [115] ; elle donne une bonne ligne droite de pente $\rho = 1.75 \pm 0.04$ avec un coefficient de corrélation égal à 0.9874. L'effet électroattracteur du groupement en "para" du noyau benzénique (CN, CF_3 , Br, Cl, F) accélère fortement la vitesse de la réaction par rapport au groupement électrodonneur (OCH_3 , CH_3). La rupture de la liaison alkyle-oxygène est très aisée avec l'ester méthylique de l'acide para-cyanobenzoïque, car le fort pouvoir électroattracteur du groupement cyano en para ($\sigma_p = 0.674$) contribue à créer une déficience élec-

Tableau 22 :

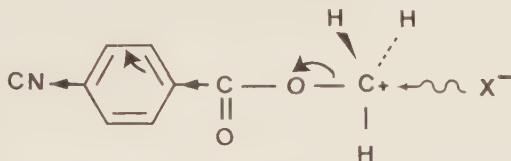


R_1	R_2	σ_{p}_{115}	$10^2 k_2$ $\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Dévi- ation standard sur k_2
p-OCH ₃ Φ	CH ₃	-0.268	2.40	0.07
p-CH ₃ Φ	CH ₃	-0.170	3.92	0.08
Φ	CH ₃	0.0	7.07	0.21
p-F Φ	CH ₃	0.062	9.79	0.29
p-Cl Φ	CH ₃	0.227	18.19	0.41
p-Br Φ	CH ₃	0.232	26.14	1.04
p-CF ₃ Φ	CH ₃	0.532	78.35	3.91
p-CN Φ	CH ₃	0.674	79.14	4.74
Φ	C ₂ H ₅	—	10^{-2} 4.91	10^{-2} 0.14
ΦCH_2	CH ₃	—	2.35	0.06
2-Benzyle cyclopentanone	CH ₃	—	24.90	0.59
CH ₃ (CH ₂) ₄	CH ₃	—	0.39	0.01



- Fig. 23 -

tronique sur le carbone méthylique qui favorise l'attaque du nucléophile et stabilise la charge négative.

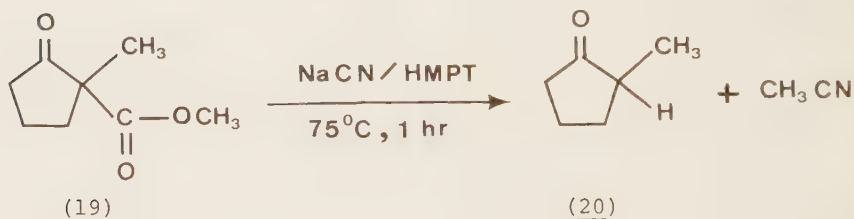


La valeur du coefficient de Hammett $\rho = 1.75$ est beaucoup plus faible que celle observée pour l'hydrolyse basique des esters méthyliques où ρ est égal à 2.4 [116]. Ceci peut être expliqué par la distance plus grande entre le centre de la réaction et le cycle benzénique, et aussi par la meilleure délocalisation de la charge du carboxylate par rapport à l'alkoxyde pendant l'hydrolyse basique. Des travaux récents de J. Delhoste [117] sur la substitution des tosylates benzyliques par les ions halogénures dans le N,N-diméthyle formamide donnent aussi une valeur plus basse de ρ (1.88). Les constantes de vitesse reliées aux valeurs de Taft σ^* donnent une bonne ligne droite de pente 1.75, ce qui démontre la décroissance de la réactivité des esters aliphatiques par rapport aux esters aromatiques.

5.3. Preuve du mécanisme $B_{A1}2$.

Les études cinétiques du mécanisme $B_{A1}2$ sur la décarboxylation de la 2-benzyle-2-carbonéthoxycyclopentanone et du clivage des esters méthyliques para-substitués de l'acide benzoïque confir-

mèrent que l'ordre de la réaction est bien bimoléculaire et que le rapport des vitesses entre esters méthylique et éthylique est très important (72 et 144), ce qui correspond bien au mécanisme proposé $B_{A1}2$. Enfin, si l'on traite le méthyle-2-carbométhoxycyclopentanone (19) par le cyanure de sodium dans le HMPT à 75°C pendant une heure, on obtient 70% d'acétonitrile provenant de l'attaque du cyanure sur le carbone méthylique de la fonction ester et on isole le 2-méthyle-cyclopentanone (20)



6. REACTIONS DE COMPETITION ENTRE DES ESTERS METHYLIQUES ET
ETHYLIQUES D'ACIDES CARBOXYLIQUES.

Puisque les esters méthyliques des acides para-toluène sulfonique, 2-benzyle-cyclopentylique et benzoïque sont respectivement de 120, 72 et 144 fois plus réactifs que les esters éthyliques des acides correspondants, il était souhaitable d'exploiter ces grandes différences de vitesse pour cliver sélectivement des esters méthyliques en présence d'esters éthyliques d'acides carboxyliques. Pour les raisons que nous allons énoncer, nous avons d'abord choisi un mélange de mésitoate de méthyle et de benzoate d'éthyle que nous traitons avec notre système NaCN-HMPT à 75°C. Le mésitoate de méthyle qui est représenté sur la figure 24 est stériquement très encombré par les groupes méthyles et empêche l'hydrolyse classique, car l'attaque qui se fait dans le plan perpendiculaire au benzène à la fonction ester n'est pas possible.

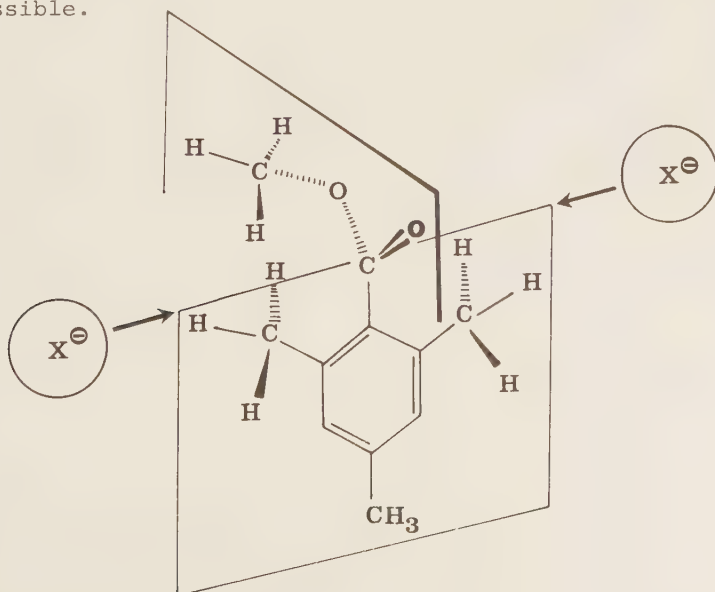
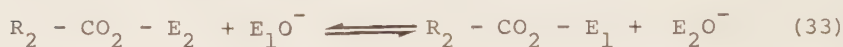


Fig.24

Donc, si le mésitoate de méthyle peut être clivé pour donner l'acide mésitoïque, cette réaction passe par un mécanisme B_{A1}^2 . L'absence d'attaque sur la fonction cétone de l'ester supprime toute possibilité d'échange d'esters (éq. 32 à 34) qui serait nuisible à un clivage sélectif. L'attaque du nucléophile X^- sur la fonction carbonyle du premier ester conduirait à la libération d'alkoxyde E_1O^-



Puis on a une attaque de l'alkoxyde formé E_1O^- sur la fonction carbonyle du second ester ;



et une attaque de l'alkoxyde E_2O^- sur la fonction carboxyle du premier ester :



En fin de réaction, nous obtiendrions un mélange d'esters échangés $R_2 - CO_2 - E_1$ et $R_1 - CO_2 - E_2$.

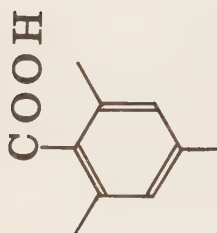
Ainsi, un mélange équimoléculaire de mésitoate de méthyle et de benzoate d'éthyle traité par une mole de cyanure de sodium dans le HMPT pendant 24 heures à 75°C donne 85% d'acide mésitoïque, 9% de mésitoate de méthyle non réagi et 93% de benzoate d'éthyle (Fig. 22). En plus du bon rendement en acide mésitoïque, on n'observe aucune trace d'acide benzoïque, qui démontre la haute

sélectivité du clivage des esters méthyliques en comparaison avec les esters éthyliques. Les résultats de ces expériences de compétition sont résumés dans le tableau 23.

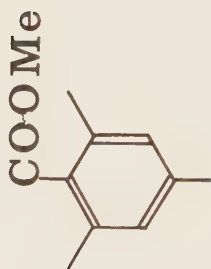
Avec les autres esters étudiés, de très bons résultats de clivages sélectifs furent obtenus (tableau 21) pour donner les acides correspondants des esters méthyliques, avec seulement quelques pourcents d'ester échangés. Ainsi, un mélange de benzoate de méthyle et de phényle acétate d'éthyle donne de 77 à 92% d'acide benzoïque suivant le temps de réaction (24 ou 40 heures) contaminé par seulement 3% d'acide phényle acétique (Tableau 23). Des résultats identiques sont obtenus avec le mélange : benzoate d'éthyle et phényle acétate de méthyle, mais on isole 8% de l'ester échangé : le phényle acétate d'éthyle. Le clivage des esters éthyliques est dans les deux derniers cas bien plus important que la cinétique le prédisait. En effet, le rapport du clivage méthyle-éthyle était de 144 pour les esters de l'acide benzoïque ! Ceci est peut-être dû à l'hydrolyse partielle du benzoate d'éthyle au cours de l'extraction ou à l'attaque du cyanure sur la fonction carbonyle. Cette dernière hypothèse est plausible, car nous observons une réaction d'échange d'esters (selon eq. 32-34) dans

% Rdt

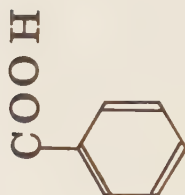
85



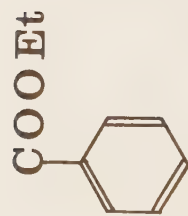
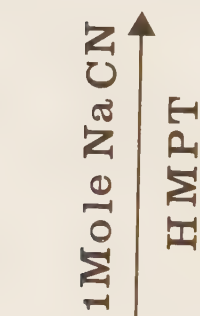
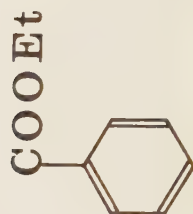
9



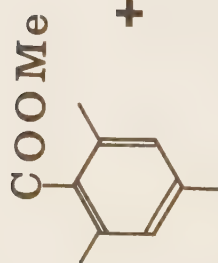
0



93



1 Mole



1 Mole

+

Ester méthylique mmole	Ester éthylique mmole	NaCN mmole	Temps heures	Acide isolé	Ester méthylique non réagit	Ester éthylique non réagit
Mésitoïque 5.6	Benzoïque 5.8	5.9	24.	Mésitoïque ^{a)} 85% Benzoïque 0%	Mésitoïque ^{b)} 9%	Benzoïque ^{b)} 93%
Benzoïque 10.	Phényle acétique 10.	10.	40.	Benzoïque ^{f)} 92% Phényle acé- tique 2% f)	Benzoïque 2%	phényle acétique 85%
Benzoïque 10.1	Phényle acétique 10.7	14.8	24.	Benzoïque ^{c)} 77% Phényle acé- tique 3% c)	Benzoïque ^{d)} 15%	phényle acétique 79% d)
Phényle acétique 10.2	Benzoïque 10.1	11.1	24.	Benzoïque ^{c)} 0% phényle acé- tique 76%	Phényle acé- tique 13% e)	Benzoïque ^{e)} 92% phényle acé- tique 8% e)

a) Rendement des produits isolés par rapport à l'ester correspondant.

b)c)d)e)f) Produits non isolés.

l'expérience de compétition entre le phényle acétate de méthyle et le benzoate d'éthyle. L'application de notre système NaCN-HMPT au clivage d'esters dicarboxyliques devrait donner de meilleurs résultats que dans les réactions de compétition. En effet, l'anion carboxylate résultant du clivage de l'ester méthylique protège la molécule d'une nouvelle attaque du nucléophile par répulsions électrostatiques. La réactivité du monoanion dépend de la proximité du groupe carboxylique et de la transmission des effets électroniques dans la molécule. Par exemple, on note une valeur de σ inférieure de 0.34 unités pour le groupe carboxylate dans le monoanion de l'ester phtalique par rapport au diester phtalique. Et avec une valeur de ρ (facteur de Hammet) = 1.75 pour la réaction du clivage des esters méthyliques de l'acide benzoïque para-substitué, ceci correspond à un facteur de 4 dans les vitesses de réaction entre le diester et le monoanion.

7. CONCLUSION

L'étude systématique de l'effet de treize solvants, de différents agents nucléophiles (en variant la nature du cation et de l'anion) sur une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire, a montré l'énorme variation de la constante de vitesse de second ordre. Et c'est avec le système : cyanure de sodium-hexaméthyle phosphorotriamide à 75°C qu'on note la plus forte accélération de la réactivité. Ainsi, le clivage des esters méthyliques par le mécanisme B_{A1}^2 donnant les acides correspondants, a pu s'effectuer dans des conditions modérées.



Par rapport aux conditions opératoires de F. Elsinger [6] , nous avons considérablement augmenté la vitesse de la réaction par un facteur de 5 à 10'000. Le cyanure de sodium dissout dans le HMPT à 75°C, permet de décarboxyler les esters β -cétoniques en cétone avec un rendement de 90%. La sélectivité de notre système envers les esters méthyliques est très grande, puisque un mélange équimoléculaire d'esters méthylique et éthylique, traité par une mole de cyanure de sodium dans le HMPT à 75°C, donne l'acide correspondant de l'ester méthylique avec des rendements de 80-95%.

8. PARTIE EXPERIMENTALE

8.1. Purification et synthèse des différents composés

8.1.1. Réactifs nucléophiles

Les trois halogénures de lithium (Merck, "suprapur") sont déshydratés à 180°C sous un vide de 10 mm pendant deux à trois jours. Le chlorure de tétra-n-butyle ammonium (Fluka) est recristallisé dans l'acétate d'éthyle-éther de pétrole 1 : 1, puis filtré sous azote et séché sous vide et sur le pentoxyde de phosphore à 100°C sous un vide de 10 mm pendant six heures. Le bromure et l'iodure de tétra-n-butyle ammonium sont aussi séchés sur le pentoxyde de phosphore à 60°C sous 10 mm pendant sept heures. Le bromure et le cyanure de sodium (Merck, "suprapur") sont déshydratés à 200°C sous 10 mm pendant plus de deux jours.

8.1.2. Purification des solvants

Le HMPT (Fluka, technique) est mis à reflux trois heures sur P₂O₅, puis distillé. La fraction médiane récoltée est soumise à une seconde distillation sous vide sur l'hydrure de calcium. On recueille à nouveau la fraction médiane de point d'ébullition 105°C sous une pression réduite de 10 mm. Ensuite, ce HMPT est "débarrassé" des dernières traces de diméthyle amine en le laissant sous un haut vide de 10⁻⁶ mm pendant trois heures. Il est enfin conservé à l'abri de la lumière, sous azote et sur tamis moléculaire 4Å. Ainsi le HMPT obtenu a une conductivité maximum de 10⁻⁶ ohm⁻¹.cm⁻¹. Par contre, pour la synthèse, une seule distillation sur l'hydrure de calcium est suffisante.

L'Acétone (Fluka spectro) est saturé par l'iodure de sodium anhydre à 25°C et la solution décantée est refroidie à -10°C. Les cristaux formés sont filtrés et le filtrat distillé à pression ordinaire à l'aide d'une colonne vigreux (P.E. 56.2°C).

L'Acétonitrile et le propionitrile (Fluka puriss) sont bi-distillés sur l'hydrure de calcium, à pression ordinaire. On récolte les fractions médianes de point d'ébullition respectif de 81.6°C et 97.4°C .

Le N, N-Diméthyl formamide (Fluka puriss) est mis à reflux deux heures sur potasse, puis distillé sous azote en présence d'hydrure de lithium (P.E. 152°C).

Le Diméthyl sulfoxyde (Fluka puriss) est distillé une première fois sur soude caustique puis redistillé sur hydrure de calcium (P.E. 189°C).

La Pyridine (Fluka puriss) est distillée deux fois sur hydrure de calcium après deux heures de reflux (P.E. 115.3°).

Le Sulfolane (Fluka puriss) est mis à reflux sur le pentoxyde de phosphore (20 gr. par litre) et deux fois distillé (P.E. $130^{\circ}\text{C}/6.5\text{ mm}$). Le solvant pur cristallise à température ordinaire.

Le Nitrométhane (Fluka pur) est séché sur pentoxyde de phosphore puis distillé à l'aide d'une colonne vigreux (P.E. 100.8°C).

Le N-Méthyl pyrrolidone (fluka pract) est mis à reflux sur potasse puis distillé sous vide (P.E. $78^{\circ}\text{C}/10\text{ mm}$).

Le N, N-Diméthyle acétamide (Fluka puriss) est distillé sur hydrure de calcium (P.E. 165°C).

Le Propylène carbonate (Fluka purum) est distillé sur pentoxyde de phosphore (P.E. 240°C).

Le Méthanol (Fluka puriss) anhydre est obtenu en refluant le méthanol absolu sur le méthoxyde de magnésium et en le distillant avec une colonne vigreux (P.E. 65°C).

Le Formamide (Fluka puriss) est mis à reflux sur P_2O_5 , puis distillé sur hydrure de calcium (P.E. 193°C).

8.2 Synthèse des substrats

8.2.1. Synthèse des tosylates :

Le méthyle tosylate et l'éthyle tosylate (Fluka purum) sont recristallisés deux fois dans l'éther de pétrole puis séchés sous un vide de 10 mm et sur l'anhydre phosphorique, puis conservés dans les mêmes conditions à 0°C.

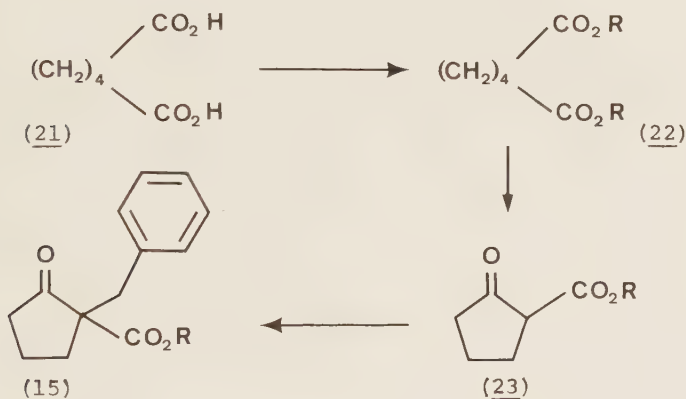
Le n-Propyle tosylate est synthétisé selon la méthode générale de P.v.R. Schleyer [119]. Une solution de 6g d'alcool n-propylique (Fluka) 0.10 M dans 50ml de pyridine anhydre, est refroidie à 0°C. On ajoute 40gr de chlorure de tosyte, 0.21 M, fraîchement recristallisé par la méthode de Pelletier [120]. La solution est constamment agitée à 0°C pendant trois heures. Le précipité de chlorhydrate de pyridine précipite sous forme d'aiguilles blanches. Le contenu est versé dans 500 ml d'eau glacée et extrait par 300 ml d'éther éthylique. La phase éthérée est soigneusement lavée, deux fois avec de l'eau acidifiée à 10 %, puis relavée à l'eau distillée. La phase organique est séchée sur le sulfate de sodium et après filtration, on concentre sous vide pour obtenir 19.6 gr de n-propyle tosylate (91 %) Après une distillation sous vide, on obtient 15.2 gr de pur n-propyle tosylate de point d'ébullition 153°C sous 3 mm (rendement global 77 %). UV : = 225, 263, 272, 274 m μ . RMN : 2.4 ppm (m, 4H), 6 ppm (t, 2H), 7.6 ppm (s, 3H), 8.35 ppm (m, 2H).

L'Isopropyle tosylate est synthétisé par la même méthode. 6 gr d'alcool isopropylique (Fluka puriss) 0.1M dans 50 ml de pyridine fraîchement distillée sur hydruie de calcium, est refroidi à 0°C. On ajoute 80 gr de chlorure de tosyte parfaitement anhydre (0.4M). La précipitation complète de chlorhydrate de pyridine nécessite six heures d'agitation à 0°C. Après deux lavages successifs à l'eau-acide chlorhydrique 10 % et un autre à l'eau, puis extraction à l'éther, on recueille 20.1 gr d'une huile jaune (94 %).

Après deux recristallisations dans l'éther de pétrole, on recueille 18.4 gr d'un solide blanc (86 %) de point de fusion 21°C . RMN : 2.4 ppm (m, 4H), 5.3 ppm (m, 1H), 8.75 ppm (d, 6H), 7.05 ppm (s, 3H).

8.2.2. Esters β -Cétoniques

Schéma général



a : R = Me, b : R = Et, c : R = iso-Pr, d : R = ^tBu

On fait une cyclisation de Dieckmann sur l'adipate (22) pour obtenir le 2 carboxycyclopentanone (23) qui par réaction avec le chlorure de benzyle conduit au 2 benzyle-2-carboxycyclopentanone (15).

8.2.2.1. Diméthyle adipate (22)

Dans un ballon de 500 ml, on dissout 50 gr d'acide adipique (21) (0.342 moles), dans 50 ml de méthanol absolu et 135 ml de benzène et 5 ml d'acide sulfurique concentré comme catalyseur, sous agitation magnétique. On chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange est jeté dans

500 ml d'eau et l'on sépare la phase organique (benzène). A la phase aqueuse décantée, on ajoute 300 ml d'éther. Les deux phases organiques (benzène et éther) combinées sont traitées par une solution de bicarbonate de sodium saturée et lavées soigneusement à l'eau. Après séchage sur le sulfate de magnésium, on concentre la phase organique au rotavapeur. Le liquide recueilli, 58.4 gr (98%), est distillé sous pression réduite (P.E. $110^{\circ}\text{C}/12\text{ mm}$). $n_D^{25} = 1.4228$; I.R. 3000, 2900, 1740, 1200 cm^{-1} . Rendement global : 51.3 gr (86%).

8.2.2.2. 2-carbométhoxycyclopentanone (23a)

On place dans un réacteur de un litre 5,5 gr (0.24 moles) de sodium et 100 ml de toluène anhydre (Merck). On chauffe à reflux (115°C) et sous agitation avec un vibromixer. Lorsque le sodium est pulvérisé en petites billes, on ajoute le diméthyle adipate (34.8 gr, 0.2 mole) en deux heures. On maintient le reflux pendant 5 heures après l'addition et on ajoute de temps en temps du toluène, afin que le mélange reste bien homogène (600 ml en tout). En fin de réaction, on obtient une masse pâteuse de couleur orange que l'on refroidit par un bain glacé, et que l'on verse dans une solution de 200 ml d'acide acétique 10% refroidie à 0°C . Les deux phases obtenues sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, puis deux fois avec une solution de carbonate de sodium 7% et finalement à l'eau. On sèche la phase organique sur le sulfate de magnésium. Après concentration au rotavapeur, le liquide jaune obtenu est distillé sous pression réduite pour donner 20.6 gr de 2-carbométhoxycyclopentanone (23a), avec un rendement de 74%. P.E. $73^{\circ}\text{C}/2\text{ mm}$. RMN : 6.35 ppm (s, 3H), 6.9 ppm (m, 1H), 7.8 ppm (m, 6H).

8.2.2.3. 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone (15a)

Dans un réacteur de 3 litres, on porte à ébullition un litre de toluène (Merck) avec 10.6 gr de sodium (0.46 mole). Le sodium est pulvérisé dans un vibromixer, et refroidi jusqu'à température ordinaire. On ajoute en deux heures 65.5 gr (0.46 mole) de 2-carbométhoxycyclopentanone (23a) et abandonne douze heures sous reflux (l'addition se fait sans chauffage). Ensuite 58.4 gr de chlorure de benzyle (0.46 mole) fraîchement distillé (P.E. 66°C/16 mm) sont ajoutés en une seule fois puis **le tout** est chauffé à reflux pendant vingt-quatre heures. On jette la solution organique dans un litre d'eau et on réextrait la phase aqueuse au benzène. Les phases organiques sont lavées trois fois à l'eau et après avoir chassé le benzène, on recueille 97 gr (rendement 92 %) d'une huile jaune. Après distillation sous vide, on obtient 67.4 gr d'un liquide incolore. P.E. 142°C/1.3 mm. Rendement 64 %.

I.R. : 3030, 2950, 1755, 1730, 1500, 1455, 1435, 1235, 1150.

M.S. : 91, 130, 155, 174, 201, 204, 214, 232.

RMN : 2.75 ppm (s, 5H), 6.35 ppm (s, 3H), 6.85 ppm (m, 2H),
8.0 ppm (m, 6H).

8.2.2.4 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone (15b)

Une solution de potasse (5.6 gr, 0.1 mole) dans 20 ml d'éthanol et 2 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte à 15 gr (0.095 mole) de 2-carboéthoxycyclopentanone (23b), d'origine Fluka, à 20°C. On agite environ cinq minutes, l'énolate se forme immédiatement. Ensuite, on ajoute 50 ml d'éther et filtre l'énolate qui est lavé avec de l'éthanol, puis avec de l'éther. On recueille 12.95 gr d'énolate (70%) qu'on sèche au rotavapeur à 60°C pendant deux heures. Ces 12.95 gr d'énolate (0.656 mole) sont mis en suspension dans 150 ml de THF fraîchement distillé sur sodium et sur hydruure d'aluminium et de lithium. Le bromure de benzyle (11.2 gr, 0.656 mole) fraîchement distillé (P.E. 79.5°C/

11 mm) est dissout dans 50 ml de THF et ajouté goutte à goutte à la solution d'énolate. On chauffe à reflux pendant 5 heures. Le bromure de potassium formé est filtré. Le filtrat est concentré sous vide pour donner 17.3 gr de produit brut (75%). Ce liquide est distillé sous pression réduite pour donner 15.5 gr de 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone (15b) avec un rendement de 67%. P.E. $108^{\circ}\text{C}/0.04\text{ mm}$. RMN : 2.90 ppm (s, 5H), 6 ppm (m, 2H), 6.95 ppm (s, 2H), 8 ppm (m, 6H), 8.8 ppm (t, 3H).

8.2.2.5. Adipate d'isopropyle (22c)

On met à reflux 74 gr (0.505 mole) d'acide adipique (Fluka) dans 100 ml d'isopropanol (Fluka) pendant 5 heures, avec comme catalyseur, 5 ml d'acide sulfurique concentré. On refroidit et concentre sous vide, le liquide obtenu est lavé à l'eau après extraction à l'éther. Une soigneuse distillation donne 63.5 gr (55 %) d'adipate d'isopropyle. P.E. $104^{\circ}\text{C}/1\text{ mm}$. RMN : 5.1 ppm (m, 1H), 7.8 ppm (m 4 H), 8.4 ppm (m, 4H), 8.8 ppm (d, 3H).

8.2.2.6 2-carboisopropoxycyclopentanone (23c)

Dans un réacteur de deux litres, on met en suspension 6.5 gr de sodium (0.282 mole) avec un litre de toluène que l'on porte à reflux, afin d'y ajouter l'ester 22c en deux heures (63.3 gr, 0.263 mole). Après 12 heures d'agitation à 80°C , on refroidit à 0°C puis acidifie à l'acide chlorhydrique 2N et lave à l'eau deux fois. Après distillation du toluène, il reste 28.5 gr d'une huile jaune (69 %). Après distillation sous vide, on recueille 9.5 gr (23 %) de 23c. RMN : 5.1 ppm (m, 1H), 7 ppm (m, 1H), 8 ppm (m, 7H), 8.75 ppm (d, 6H).

8.2.2.7. 2-benzyle-2-carboisopropoxycyclopentanone (15c)

Dans un réacteur de un litre, on place 1 gr de sodium (0.0435 mole) et 100 ml de toluène anhydre qu'on chauffe à reflux (115°C). Le sodium sous l'action du vibromixer est pulvérisé. On refroidit et à température ordinaire, on ajoute 7 gr de 23c (0.0410 mole) contenu dans 100 ml de benzène en deux heures. La solution s'épaissit et devient jaunâtre. Puis, on ajoute en une seule fois 8 gr de chlorure de benzyle (0.063 mole) et on laisse sous reflux pendant 12 heures. Ensuite, on refroidit et on ajoute lentement 500 ml d'eau. On sépare les deux phases et la phase aqueuse est réextraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées 3 fois à l'eau. On sèche sur le chlorure de calcium. Après concentration du solvant, il reste 10.2 gr de 15c (93%). Après distillation sous vide, on recueille 7 gr de 15c (65%). P.E. 106°C/0.06 mm. RMN : 2.9 ppm (s, 5H), 5.1 ppm (m, 1H), 6.95 ppm (s, 2H), 8 ppm (m, 6H), 8.8 ppm (d, 6H).

8.2.2.8. Adipate de ter-butyle (22d)

On chauffe à reflux (85°C) 50 gr d'acide adipique (0.342 mole) et 100 ml de chlorure de thionyle (0.51 mole) fraîchement distillé. Après deux heures de reflux, la solution est limpide; On ajoute 50 ml de tétrachlorure de carbone et on chasse l'excès de solvant sous vide. On recueille 62.2 gr du chlorure de l'acide adipique, soit 100% de rendement. Selon la méthode de J. Mills [121], on ajoute 62.2 gr (0.34 mole) de ce chlorure dissout dans 100 ml de benzène anhydre, à une solution de 50.5 gr (0.68 mole) de ter-butanol et 59.5 gr (0.75 mole) de pyridine dans 300 ml d'éther de pétrole (séché sur sodium). L'addition se fait à 0°C et sous agitation. Après deux heures de réaction, on porte le mélange à reflux pour un jour. Il se forme un précipité blanc, le chlorhydrate de pyridine, que l'on filtre.

Le filtrat est concentré sous vide et par distillation, on obtient 67.5 gr de 22d (78%). P.E. $103^{\circ}\text{C}/0.14\text{ mm}$. RMN : 7.75 ppm (m, 4H), 8.5 ppm (m, 4H), 8.6 ppm (s, 18H).

8.2.2.9. 2-carboterbutoxycyclopentanone (23d)

Toujours selon la méthode de P. Pinkney [122], on ajoute goutte à goutte en deux heures 61 gr d'ester 22d (0.228 mole) à une suspension de sodium (6.5 gr, 0.28 mole) dans un litre de toluène à 115°C . On agite à l'aide d'un vibromixer pendant deux jours. Puis le mélange est acidifié avec l'acide chlorhydrique 2N à 0°C , après extraction on distille le toluène et on récupère 5 gr de 23d (12%). P.E. $80^{\circ}\text{C}/3\text{ mm}$. RMN : 7.1 ppm (m, 1H), 7.85 ppm (m, 6H), 8.6 ppm (s, 3H).

8.2.2.10. 2-benzyle 2-carboterbutoxycyclopentanone (15d)

On ajoute 5 gr (0.0272 mole) de 23d dissout dans 25 ml de benzène à une suspension de 0.7 gr (0.030 mole) de sodium dans 300 ml de toluène, en deux heures, suivi par trois heures de reflux. Ensuite, on ajoute 4.8 gr de bromure de benzyle (0.028 mole) et la solution est agitée pendant 2 jours à 50°C . On refroidit et on ajoute 200 ml d'eau additionnée de 10% d'acide chlorhydrique; la solution aqueuse est extraite à l'ether et les phases organiques combinées donnent 3 gr de 15d (40%). Par distillation sur appareil à boules, on recueille 1 gr d'un liquide incolore 15d (13%). P.E. $131^{\circ}\text{C}/0.7\text{ mm}$. RMN : 2.85 ppm (s, 5H), 6.95 ppm (s, 2H); 8 ppm (m, 6H), 8.6 ppm (s, 9H).

8.2.3. Esters aromatiques para-substitués

Les esters méthyliques des acides p-fluoro, p-cyano et p-trifluorométhyle benzoïques sont synthétisés à partir des acides correspondants (Fluka), en les refluxant pendant 12 heures dans le méthanol en présence d'acide sulfurique comme catalyseur. La pureté est contrôlée par RMN et CPV. Les esters p-fluoro-

méthyle et p-fluoro sont distillés sous vide à l'aide d'un appareil à boules. L'ester p-cyano est recristallisé dans l'hexane (P.E. 66°C). Les autres esters sont d'origine Fluka. Le méthyle benzoate est distillé sous vide (P.E. $85-86^{\circ}\text{C}/10\text{ mm}$) comme l'éthyle benzoate (P.E. $89-90^{\circ}\text{C}/10\text{ mm}$). Le méthyle anisate est recristallisé dans l'éthanol (P.F. 49°C), le para méthyle ester est recristallisé dans le méthanol (P.F. 33.2°C), ainsi que le p-chloro ester (P.F. 44°C) et le p-bromo ester (P.F. 81°C).

8.3 Identification du produit secondaire 18 lors de la décarboxylation de la 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone

En traitant 2 gr de 2-benzyle-2-carboéthoxycyclopentanone (15b) (0.082 mole) avec 1 gr de cyanure de sodium (0.204 mole) dans 100 ml de HMPT à 75°C en 12 heures et sous azote, on recueille après extraction au tétrachlorure de carbone (le plus rapidement possible) une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de silice (Kieselgel 60, Merck). L'élution au benzène donne en première fraction 1,11 gr de produit décarboxylé, la 2-benzyle cyclopentanone (16) avec 79% de rendement. La semi-carbazone à un point de fusion de 198°C ; (lit. $204-205^{\circ}\text{C}$ [6]). P.E. $84^{\circ}\text{C}/0.3\text{ mm}$. I.R. : 3020, 2970, 2880, 1740, 1605, 1495, 1455, 1410, 1280, 1155, 1030, 925 cm^{-1} . S.M. : 64, 78, 83, 91, 96, 105, 117, 130, 146, 156, 174. RMN : 2,9 ppm (s, 5H), 7.8 ppm (m, 9H). La deuxième fraction contient 0.21 gr du produit secondaire 18 (9%) de mêmes caractéristiques spectroscopiques que le produit résultant de l'attaque de l'éthoxyde de sodium dans l'éthanol sur la 2-benzyle 2-carboéthoxycyclopentanone (15b) pour synthétiser 18: On dissout 0.3 gr de sodium (0.013 M) dans 30 ml d'éthanol et on ajoute 600 mg d'ester éthylique 15b ($2.46 \cdot 10^{-3}\text{ M}$). On chauffe à reflux pendant 12 heures avant d'extraire au tétrachlorure de carbone. On obtient 720 mg d'une huile jaune (rendement 98%).

On la purifie sur une colonne chromatographique (Silice Kieselgel 60, Merck) avec comme éluant du chloroforme fraîchement distillé. On obtient le produit 18 en majorité (610 mg, 84%) après distillation sur appareil à boules. I.R. : 2920, 1730, 1455, 1375, 1170, 1060 cm^{-1} . S.M. : 64, 78, 83, 91, 96, 104, 117, 130, 174, 218, 247, 292. RMN : 2.9 ppm (s, 5H), 5.9 ppm (m, 2H), 5.95 ppm (m, 2H), 7.8 ppm (m, 9H), 8.9 ppm (m, 6H).

8.4. Réactions de compétition

Dans une réaction type, on traite un mélange de 1.521 gr de benzoate d'éthyle (10.1 mmol) et 1.540 gr de phényle acétate de méthyle (10.2 mmol) par 730 mg de cyanure de sodium (14.9 mmol) pendant 24 heures à 75°C dans le HMPT. La réaction est maintenue sous azote. Après refroidissement à température ordinaire, l'extraction simple à l'éther et un lavage à l'eau, donne 1.617 gr d'un mélange de phényle acétate de méthyle (13%), benzoate d'éthyle (92%) et de phényle acétate d'éthyle (8%). Ces rendements sont calculés par rapport à l'ester correspondant en analysant ce mélange par CPV. On utilise un appareil Perkin Elmer modèle 990, couplé avec un intégrateur digital Infotronics CRS 208. Les temps de rétention en minutes sur une colonne carbowax 4% de 2.50 mètres à 150°C avec un courant d'hélium de 80 ml/min. sont les suivants : $\Phi\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$: 9.6 ; $\Phi\text{CO}_2\text{Et}$: 7.2 ; $\Phi\text{CO}_2\text{Me}$: 6.3 ; $\Phi\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$: 10.7 min. En acidifiant la phase aqueuse avec l'acide chlorhydrique 2N et après lavage à l'eau, on obtient 1.06 gr d'acide phényle acétique avec un point de fusion de 73°C. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, le rendement est de 76%. Les conditions des autres réactions de compétitions sont résumées dans le tableau 23 (page 111)

8.5. Analyse conductimétrique

Le conductoscope est un Métrohm E365B. La cellule de mesure EA 608 a une constante de 0.800 cm^{-1} à 25°C qui a été contrôlée avec une solution de $\text{KCl } 10^{-2}\text{M}$. Les mesures se font dans une éprouvette rodée en pyrex de 25 ml et toutes les solutions sont thermostatisées à $25^{\circ}\text{C} \pm 0.02$ pendant 20 minutes à l'aide d'un Lauda MGW. On prépare la solution d'halogénure dans la pyridine ou le HMPT à une certaine concentration (0.01 à 0.42 M). La solution la plus concentrée est diluée jusqu'à la valeur désirée. Toutes les concentrations en halogénures sont contrôlées par une titration potentiométrique. Toutes les données numériques sont exploitées par l'équation de J.C. Justice [84]. Notamment pour le système Pyridine-DMF, les nouvelles valeurs de la conductivité équivalente limite et de la constante d'association des halogénures de lithium (voir page 69) sont légèrement modifiées. Mais on observe toujours le même ordre de dissociation : $\text{LiI} > \text{LiBr} > \text{LiCl}$.

SEL	Λ	$K_A \text{ M}$
LiCl	64.74 ± 1.24	$9055. \pm 728$
LiBr	75.45 ± 0.94	$805. \pm 41$
LiI	68.06 ± 0.87	$327. \pm 22$

Les mesures dans le HMPT ont été faites le plus rapidement possible (maximum 8 heures), car ce solvant est si hygroscopique qu'il est nécessaire de travailler à l'abri de l'air (afin d'éviter la formation de peroxydes) et de stocker la solution sous azote. Dans chaque étude trois solutions différentes (environ 0.15 M) ont été diluées pour vérifier la reproductibilité des résultats. Comme aucunes mesures n'ont été prises dans le HMPT avec détermination des constan-

Tableau 24 :
LiCl-HMPT

$10^3 C$	Λ	f_{+}^2	α
1520.	13.50	.593	.302
1235.	14.40	.622	.314
1001.	15.15	.651	.327
706.	16.10	.697	.350
486.	17.40	.743	.378
280.	19.50	.805	.425
232.	19.70	.824	.443
164.	20.10	.856	.477
115.	20.70	.884	.513
70.1	21.70	.916	.566
36.	22.00	.948	.638
18.	22.60	.970	.709
9.	23.00	.983	.773
4.5	23.30	.990	.827

Tableau 25 :
LiBr-HMPT

$10^3 C$	Λ	f_{+}^2	α
1520.	13.95	0.559	0.306
1175.	15.00	0.595	0.321
1020.	15.35	0.614	0.330
920.	15.75	0.628	0.336
755.	16.25	0.655	0.350
510.	17.25	0.707	0.379
388.	17.90	0.741	0.401
320.	17.80	0.764	0.417
262.	18.35	0.786	0.435
204.	18.80	0.813	0.458
143.	19.60	0.846	0.493
84.	20.00	0.889	0.548
50.	21.30	0.922	0.604
25.	21.80	0.953	0.677
12.5	22.40	0.973	0.744
6.25	23.00	0.985	0.803

Tableau 26 :
NH₄Cl -HMPT

10 ³ C	Λ	f_{+}^2	α
1610.	1.69	0.138	0.427
995.	2.57	0.166	0.458
882.	2.71	0.174	0.466
692.	3.23	0.191	0.483
520.	3.81	0.213	0.503
426.	4.35	0.230	0.517
274.	5.40	0.271	0.549
196.	6.38	0.306	0.574
144.	7.24	0.341	0.596
124.	7.68	0.359	0.608
105.	8.40	0.380	0.620
84.	8.95	0.409	0.637
62.	9.98	0.451	0.659
24.8	12.65	0.588	0.727
12.4	15.30	0.694	0.775
6.2	18.10	0.790	0.820
3.10	20.10	0.867	0.860
1.55	21.90	0.922	0.894

Tableau 27 :
NH₄Br -HMPT

10 ³ C	Λ	f_{+}^2	α
1580.	6.05	0.343	0.342
1050.	7.38	0.391	0.366
655.	8.92	0.451	0.398
483.	10.01	0.492	0.420
418	9.80	0.512	0.431
320.	11.50	0.549	0.452
280	11.80.	0.568	0.463
208	12.70	0.609	0.488
148.	14.30	0.657	0.518
130.	14.30	0.675	0.530
86.	15.60	0.730	0.568
46	17.70	0.806	0.628
23.	19.40	0.874	0.694
11.5	20.30	0.923	0.757
5.75	21.40	0.956	0.812
2.88	22.20	0.976	0.856

Tableau 29 :
Bu₄NBr-HMPT

10^3C	Λ	$f_{\pm}^2$	α
1600.	5.00	0.341	0.341
1150.	6.19	0.379	0.361
920.	7.06	0.407	0.375
815.	7.56	0.422	0.383
715.	8.05	0.439	0.392
584.	8.76	0.465	0.406
511.	9.32	0.483	0.416
384.	10.60	0.523	0.438
287.	11.70	0.563	0.461
220.	13.10	0.601	0.483
157.	14.30	0.648	0.513
143.	14.20	0.661	0.521
156.5	14.30	0.649	0.513
78.2	16.90	0.742	0.577
39.1	19.10	0.823	0.644
19.55	20.50	0.886	0.710
9.76	21.60	0.932	0.770
4.88	22.40	0.961	0.823
2.44	23.30	0.979	0.867

Tableau 28 :
Bu₄NCl-HMPT

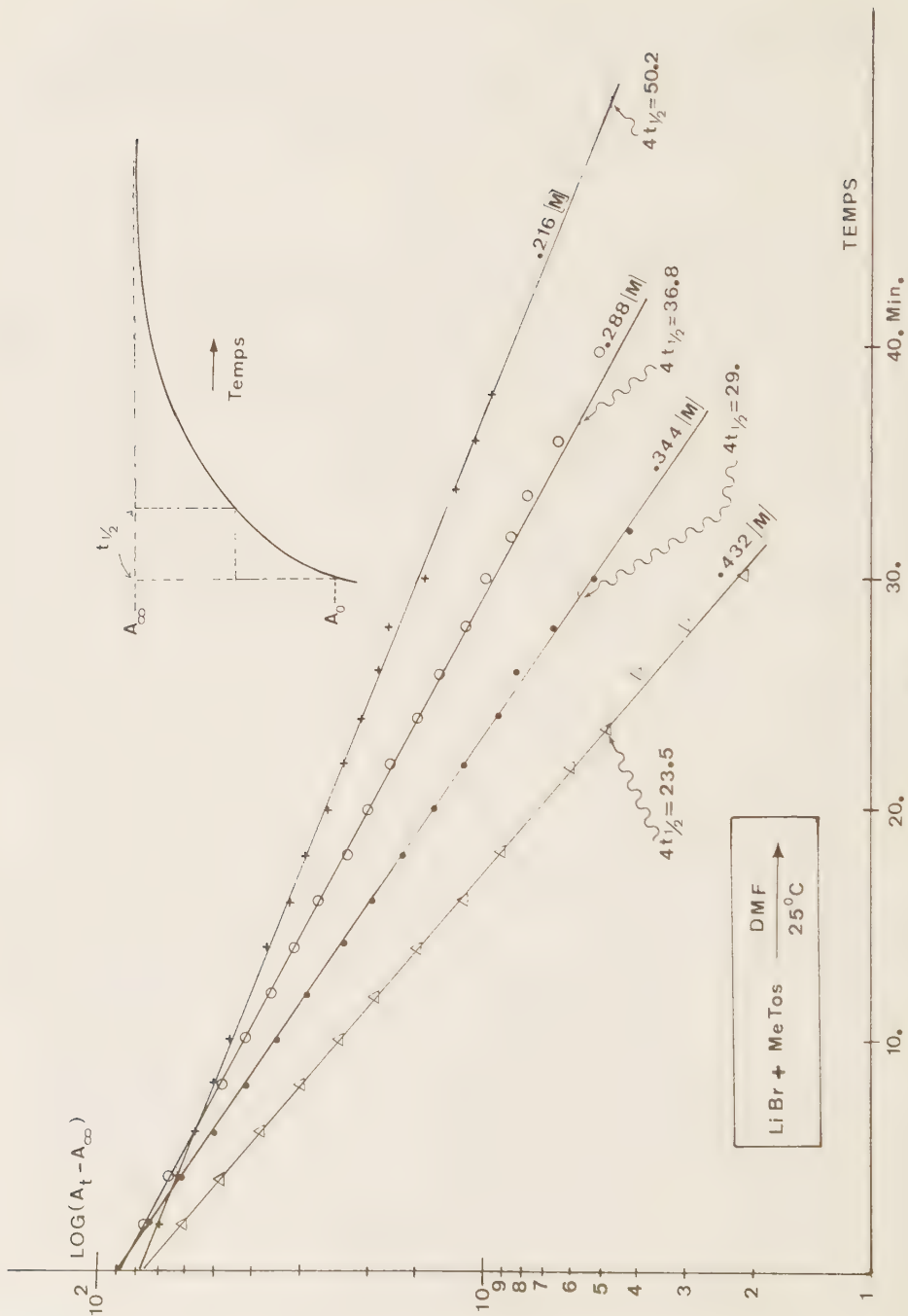
10^3C	Λ	$f_{\pm}^2$	α
1400.	4.27	0.295	0.366
1105.	5.06	0.320	0.380
818.	6.05	0.353	0.399
646.	6.87	0.382	0.416
573.	7.40	0.396	0.425
426.	8.20	0.434	0.446
354.	9.45	0.459	0.460
297.	10.00	0.482	0.474
262.	10.40	0.500	0.484
172.	12.10	0.559	0.519
137.	13.20	0.591	0.538
91.	14.70	0.650	0.575
56.	16.70	0.717	0.619
28.	19.00	0.805	0.683
14.	20.60	0.874	0.743
7.	22.05	0.924	0.798
3.5	22.90	0.957	0.846
1.75	23.90	0.976	0.885

tes de dissociation, nous indiquons les valeurs numériques avec les résultats du programme de Justice pour LiCl (tableau 24), LiBr (tableau 25), NH_4Cl (tableau 26), NH_4Br (tableau 27) Bu_4NCl (tableau 28), Bu_4NBr (tableau 29).

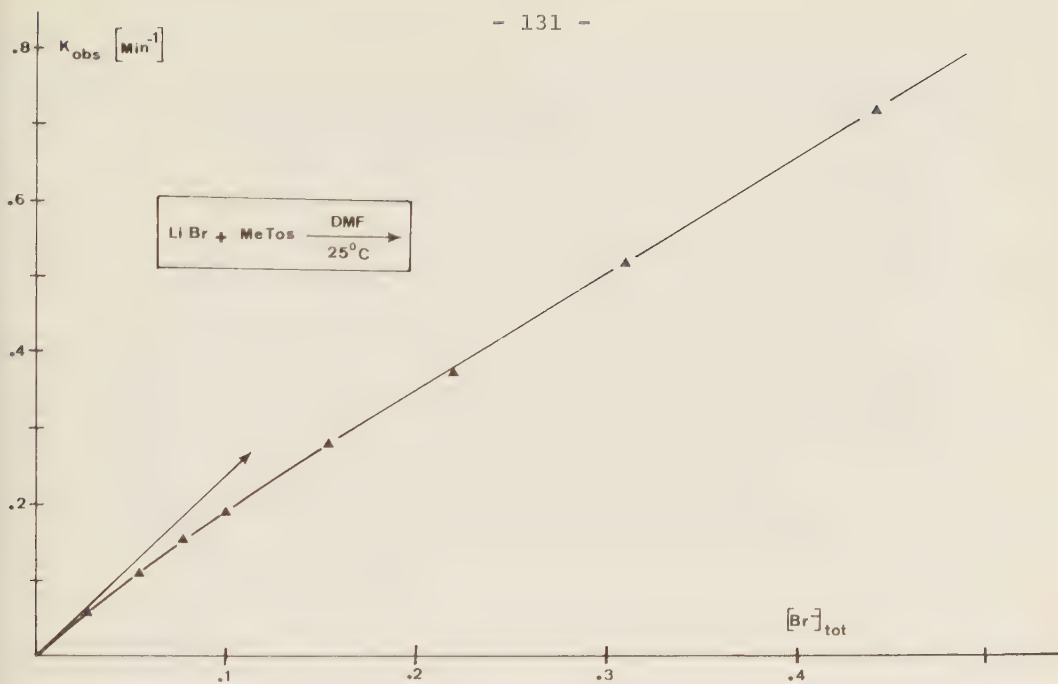
8.6. Analyse cinétique

8.6.1 Cinétique par UV sous des conditions pseudo 1er ordre

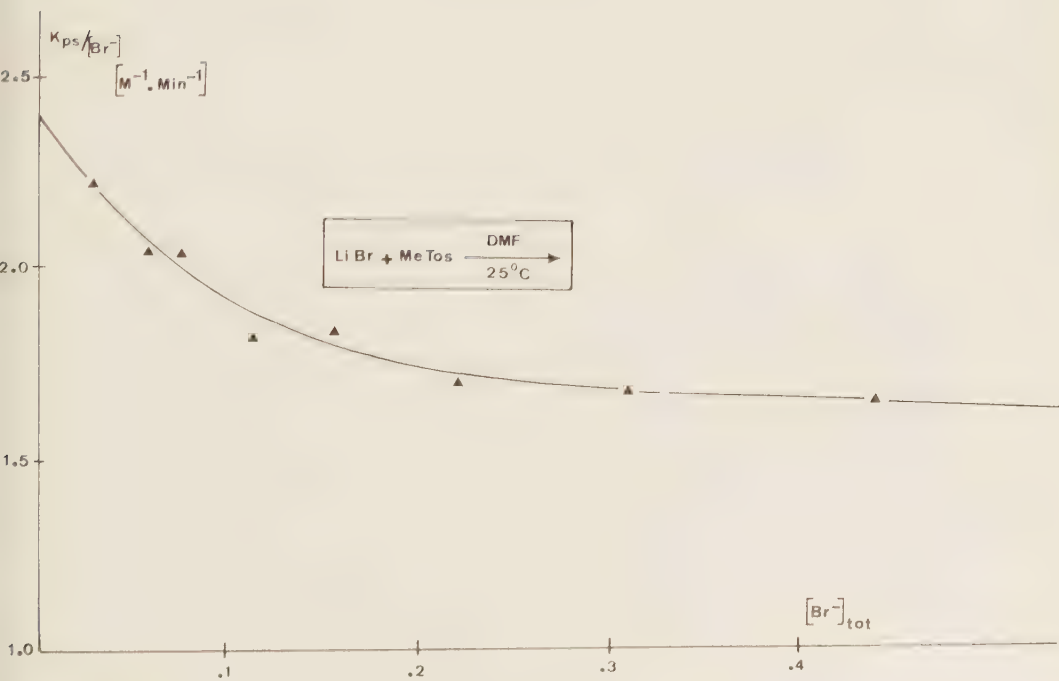
L'appareil UV est un Perkin Elmer modèle 402. Toutes les cinétiques sont faites à 25°C et les cellules sont thermostatées dans un Lauda modèle MGW. Les cellules de quartz mesurent un centimètre d'épaisseur et contiennent 3 ml de solvant. Dans la référence, on prend le solvant étudié et 5 μl de benzène, car la solution de stock du méthyle tosylate dans le benzène est stable. On procède comme suit : on prélève 5 μl d'une solution molaire de méthyle tosylate que l'on ajoute à la solution de bromure de lithium dissout dans le solvant étudié (exemple DMF). La concentration du méthyle tosylate est de $1.66 \cdot 10^{-3}$ M. Avec les concentrations étudiées d'halogénures, nous restons toujours dans les conditions pseudo premier ordre, c'est-à-dire $\text{Br}^- \gg 1.66 \cdot 10^{-2}$ M. On vérifie au préalable que la loi de Lambert-Beer soit valable dans le domaine de concentration considéré. Le méthyle tosylate absorbe à 261 et 273 $\text{m}\mu$. En fin de réaction, nous n'avons qu'une faible absorption à 273 $\text{m}\mu$. On travaille donc en "Time Drive" à cette dernière longueur d'onde, c'est-à-dire qu'on mesure la variation de l'absorption en fonction du temps (fig. 25). De la fig. 25, on mesure directement les temps de demi-réaction et on obtient les valeurs des constantes de vitesse par l'équation $k_{\text{obs}} = \frac{0.693}{t_{1/2}}$ pour chaque concentration (fig. 26). En traçant k_{obs}/C , en fonction de la concentration du nucléophile, on obtient la valeur k_2 qui est la valeur de la constante de vitesse extrapolée pour une concentration nulle, ce qui correspondrait à l'halogénure libre (fig. 27).



- Fig. 25 -



- fig. 26 -



- fig. 27 -

Les valeurs des différentes constantes de vitesse en fonction de la concentration en bromure de lithium sont résumées dans le tableau 30.

Tableau 30 : Réaction du bromure de lithium avec le méthyle tosylate à 25°C dans le DMF.

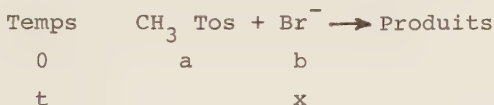
Concentration M	0.44	0.308	0.22	0.154	0.11	0.077	0.055	0.0275
2 t _{1/2} en mn	1.915	2.69	3.72	4.90	7.0	8.8	12.30	22.6
$k_{\text{obs}} = \frac{2 \times 0.693}{2 t_{1/2}}$	0.7237	0.5152	0.372	0.282	0.198	0.1575	0.112	0.0613
$k_2 = k_{\text{obs}} / C$	1.644	1.67	1.69	1.836	1.80	2.045	2.048	2.23

De la pente de la tangente du graphique $k_{\text{obs}} = f(\text{Br}^-)$ et de k_2 extrapolé pour une concentration nulle en bromure, on trouve $k_2 = 2.40 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

8.6.2. Cinétique par titration sous des conditions pseudo premier ordre.

Nous illustrons cette cinétique avec la réaction du bromure de lithium avec le méthyle tosylate dans le méthanol à 25°C. On prépare deux solutions de stock : celle du bromure de lithium (1.0760 gr/100 ml de méthanol, soit 0.12388 M) et une autre de méthyle tosylate (4.2153 gr/20 ml de méthanol, soit 1.13170 M), que l'on thermostatise à 25°C pendant vingt minutes. Au temps zéro, on ajoute 2 ml de la solution de méthyle tosylate à 10 ml de bromure de lithium. La concentration initiale en bromure est 0.10320 M et celle du méthyle tosylate de 0.18800 M. Au temps t, on arrête la réaction

avec 50 ml de HNO_3 30% et on titre par la méthode de Volhard. On ajoute un excès de 15 ml de nitrate d'argent 0.1 M et 2 ml de HNO_3 6 N; il se forme un précipité de bromure d'argent et il reste des ions argent en solution. On filtre et on lave soigneusement ce précipité avec HNO_3 30%. Au filtrat, on ajoute 2 ml d'une solution nitrique d'alun ferrique qui est notre indicateur. Les ions Ag^+ en excès sont titrés par une solution de thiocyanate de potassium 0.1 M. Quand la précipitation est complète, les ions thiocyanates réagissent avec l'alun ferrique pour donner une belle couleur rouge sang. Dans notre cas, il a fallu 2.7 ml de KSCN, puisqu'on a pris 15 ml de nitrate d'argent, seuls $15 - 2.7 = 12.30 = b$ ont réagi avec le bromure de lithium pour donner le précipité de bromure d'argent.



12.3 ml de nitrate d'argent correspondent à une concentration de 0.010320 M et le tosylate correspond fictivement à a ml de nitrate d'argent, soit 22.41 ml. L'expression de la constante de vitesse en employant le formalisme ci-dessus est :

$$k_2 = \frac{2.303}{t (b - a)} \lg \frac{a}{b} \cdot \frac{(b-x)}{(a-x)}$$

Pour exprimer k_2 en $\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $(b - a)$ représentant des ml doit être converti en fractions molaires. Du tableau 31, on tire une valeur moyenne de $k_2 = 0.155 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Tableau 31 : Réaction du bromure de lithium avec le méthyle tosylate dans le méthanol à 25°C.

temps (min)	2	3	5	10	18	32	75
ml KSCN	1.96	2.22	2.32	2.98	4.46	4.98	7.5
b-x	13.04	12.78	12.68	12.02	10.54	10.02	7.5
x	0.46	0.72	0.82	1.48	2.96	3.48	6.0
a-x	12.53	12.27	12.17	11.51	10.03	9.51	6.99
k ₂	0.182	0.1948	0.140	0.135	0.171	0.121	0.144

8.6.3. Cinétique par RMN

8.6.3.1. Conditions pseudo premier ordre avec le système : Halogénures de lithium dans la pyridine-DMF.

On prépare la solution d'halogénures de lithium dans la pyridine à une certaine concentration (0.1 - 0.42 M) qu'on dilue ensuite ; puis elle est thermostatée à 25°C pendant vingt minutes. De même la solution de méthyle tosylate est stockée dans la DMF, mais le moins longtemps possible (3 heures), car elle réagit avec la pyridine pour donner un précipité blanc. La solution étalon acétophénone est stockée dans le tétrachlorure de carbone. Dans une réaction type, on fait réagir 10 ml d'une solution de bromure de lithium 0.4 M avec 2 ml de méthyle tosylate (2.5 gr/100 ml de DMF). Le temps zéro est pris lorsqu'on vient d'ajouter les 2 ml; on agite pour avoir une phase bien homogène. A des intervalles de temps voulus, on arrête la réaction.

tion avec HNO_3 30% et on ajoute 2 ml de la solution de référence (25 mg d'acétophénone contenus dans 2 ml de tétrachlorure de carbone). On extrait avec 10 ml de tétrachlorure de carbone. On lave cette phase organique deux fois avec 20 ml d'eau. Après extraction, on sèche sur le chlorure de calcium et on filtre pour concentrer au rotavapeur, sous un vide de 10 mm, afin d'obtenir 0.5 ml de produits organiques. Pour une même concentration en halogénure, on prélève entre 5 et 10 échantillons. Dans notre étude cinétique par RMN, on mesure la disparition du signal méthylque de la fonction ester du méthyle tosylate (6.3 ppm) par rapport au signal méthylque de la référence interne (acétophénone, 7.5 ppm) et du signal du groupe méthyle en position para sur le noyau aromatique du méthyle tosylate (7.6 ppm). La somme des intensités de ces 2 derniers signaux (7.5 et 7.6 ppm) est constante. La concentration du méthyle tosylate non réagit est mesurée par RMN en utilisant un instrument Perkin Elmer R12. A chaque temps, on prend 6 mesures d'intégration afin d'obtenir la moyenne arithmétique. Pour une réaction rapide entre le méthyle tosylate et le bromure de lithium (0.333 M au temps zéro), voici les valeurs des intégrations :

Temps en min	CH_3 ester méthylque (A)	CH_3 acétophénone + CH_3 tosylate (B)	$\ln (A/B-A)$
0.	2.2	6.6	6.93
1.	0.9	3.7	5.06
2.	1.2	7.3	2.92
3.	0.65	4.8	1.93
4.	0.4	4.5	0.98

En traçant la droite $\ln (A/B-A)$, en fonction du temps, nous trouvons le temps de demi-réaction $t_{\frac{1}{2}} = 1.66$ min d'où

$$k_{\text{obs}} = 0.4174 \text{ min}^{-1} \text{ et } k_2 = \frac{k_{\text{obs}} - k_s}{\text{Br}^-} = \frac{0.4174 - 0.0595}{0.333} =$$

$$1.073 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

k_s étant la vitesse relative au solvant, qui est mesurée séparément. La réaction du méthyle tosylate avec les halogénures de lithium dans la pyridine-DMF a nécessité plus de 700 extractions et l'enregistrement de 4'000 spectres RMN pour obtenir une bonne reproductibilité des résultats, car la stabilité de l'appareil RMN modèle R12 n'est pas très bonne. Les constantes k_{obs} comprennent un erreur maximum de 5%. En relevant les valeurs de k_2 pour chaque concentration en halogénure de lithium, on obtient la courbe générale caractéristique (fig.7 page 68). Le calcul des constantes k_2 a été fait sur un ordinateur IBM, CDC 3800 en utilisant la formule 32 de la page 66 par la méthode des moindres carrés en attribuant des poids à certaines données expérimentales. Ce sont, surtout, les points correspondants aux concentrations inférieures à 0.1 M. Nous donnons ci-dessous les résultats de l'ordinateur CDC 3800 :

LiCl-Pyridine-DMF , $k_2 = 2.80 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

C DONNEES (C _D)	C CALCULEES (C _C)	kobs	kobs/ C _D	kobs/ C _C
0.33300	0.32527	0.29050	0.87237	0.89310
0.28000	0.27446	0.26250	0.93750	0.95643
0.16600	0.12507	0.16100	0.96988	1.28733
0.08330	0.07200	0.11150	1.33854	1.54863
0.08000	0.10042	0.13950	1.74375	1.38914
0.07000	0.03933	0.07250	1.03571	1.84344
0.06580	0.05258	0.08950	1.36018	1.70219
0.06250	0.05508	0.09250	1.48000	1.67948
0.06000	0.13548	0.16950	2.82500	1.25108

LiBr-Pyridine-DMF

$$k_2 = 1.50 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

C DONNEES (C_D)	C CALCULEES (C_C)	kobs	kobs/ C_D	kobs/ C_C
0.35000	0.36461	0.45380	1.29657	1.24462
0.33300	0.27668	0.35790	1.07477	1.29355
0.33300	0.27668	0.35790	1.07477	1.29355
0.28800	0.24829	0.32550	1.13021	1.31096
0.25200	0.27943	0.36100	1.43254	1.29191
0.25200	0.27943	0.36100	1.43254	1.29191
0.24250	0.29068	0.37360	1.54062	1.28528
0.16370	0.18431	0.24950	1.52413	1.35370
0.08370	0.10419	0.14750	1.76225	1.41564
0.02250	0.02929	0.04350	1.93333	1.48492
0.01110	0.02177	0.03250	2.92793	1.49265
0.00460	0.00430	0.00650	1.41304	1.51123

LiI-Pyridine-DMF

$$k_2 = 1.0 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

C DONNEES (C_D)	C CALCULEES (C_C)	kobs	kobs/ C_D	kobs/ C_C
0.34100	0.31596	0.29500	0.86510	0.93367
0.29800	0.32764	0.30500	1.02349	0.93089
0.25000	0.23818	0.22700	0.90800	0.95306
0.16590	0.15831	0.15430	0.93008	0.97470
0.16500	0.13183	0.12950	0.78485	0.98231
0.09580	0.10868	0.10750	1.12213	0.98915
0.08415	0.10242	0.10150	1.20618	0.99104
0.08245	0.11601	0.11450	1.38872	0.98696
0.04170	0.01521	0.01550	0.37170	1.01886
0.02530	0.02114	0.02150	0.84980	1.01687
0.01860	0.01098	0.01120	0.60215	1.02029

8.6.3.2 Conditions de second ordre avec le système :
Cyanure de sodium-HMPT avec les esters β -céto-
niques

Les solutions de stock du nucléophile (0.11 - 0.12 M) dans 100 ml de HMPT parfaitement anhydre sous une atmosphère constante d'azote sont thermostatées à $75 \pm 0.02^\circ\text{C}$ dans un Lauda NBS. Au temps zéro, un ml d'ester β -cétonique (0.05 - 0.06 M) dans le HMPT est introduit dans le système à l'aide d'une seringue, avec agitation magnétique constante. A des intervalles de temps voulus, 5 ml de cette solution sont prélevés et jetés dans 100 ml d'eau et extraits avec 50 ml de pentane. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, le pentane est distillé à l'aide d'un rotavapeur, à 45°C , sous vide. Les produits organiques sont repris dans 0.05 ml de tétrachlorure de carbone pour l'analyse RMN. L'ester non réagi est déterminé par le signal du groupe méthyle (6.35 ppm) par rapport au signal des protons aromatiques (2.9 ppm), à l'aide d'un instrument Perkin Elmer, modèle R12. Pour chaque échantillon, 5 intégrales sont prises pour donner une valeur moyenne avec une erreur d'environ 5%. Pour la réaction du cyanure de sodium avec la 2-benzyle-2-carbométhoxycypentanone, le tableau 33 montre le degré d'avancement de la réaction (fig.21 page 98). Les constantes de vitesse sont obtenues par l'équation :

$$k_2 = \frac{1}{t(a-b)} \ln \frac{b(b-x)}{a(a-x)}$$

où a et b représentent les concentrations initiales respectives en ester et nucléophile et x, la concentration du nucléophile au temps t. Le graphique de $\ln \frac{b-x}{a-x}$ en fonction du temps donne une ligne droite de pente $k_2(a-b)$. Les coefficients de corrélation calculés par la méthode des moindres carrés sont d'environ 0.99 (Voir tableau 21 page 97).

Tableau 33 :

Temps (min)	H _{Arom}	CH ₃ Ester	α_t
0.	12.96	7.34	0.566
5.	12.90	6.12	0.474
10.	14.04	5.10	0.363
15.	13.76	4.26	0.309
20.	16.08	4.44	0.276
25.	13.42	3.50	0.261
30.	14.84	3.24	0.218
35.	9.36	2.00	0.213
40.	12.82	2.50	0.195
45.	6.84	1.40	0.204
50.	5.40	0.98	0.181
55.	11.72	1.94	0.165

8.6.4. Cinétique par CPV sous des conditions pseudo 1er ordre

Dans une réaction typique, 400-600 mg de cyanure de sodium sont dissouts dans 50 ml de HMPT (0.16-0.24 M). 100 à 150 mg d'ester (0.01 M - 0.02 M) et 100 mg de standard interne (0.01 M) (naphthalène ou tétradécane) sont ajoutés dans un ballon à trois cols de 100 ml équipé d'un condenseur et d'une agitation magnétique. Tout le système est maintenu sous une atmosphère d'azote. Au début de la réaction, la solution de cyanure de sodium, thermostatisée à $75 \pm 0.02^\circ\text{C}$, est additionnée au ballon de réaction. A des temps appropriés, des échantillons de 3 ml sont prélevés à l'aide d'une seringue et transférés dans une ampoule à décanter contenant

100 ml d'eau et 50 ml d'éther diéthylique. Après une forte agitation, la phase organique est lavée avec 100 ml d'eau avant d'être séchée sur 1 gr de sulfate de magnésium. Après 10 minutes, le sulfate de magnésium est filtré et la solution est concentrée jusqu'à 2-3 ml à l'aide d'un rotavapeur, sans vide. On prélève deux μl qu'on injecte dans un VPC, Perkin Elmer modèle 990, couplé avec un intégrateur digital (Infotronics, modèle CRS 208). Une colonne, 4% SE 30 de 2.5 mètres, est utilisée pour tous les esters à 150°C-180°C avec un courant d'hélium de 80 ml/min, exceptés pour les esters para-fluoro et para-trifluorométhyle de l'acide benzoïque. Pour ces 2 derniers esters on utilise une colonne carbowax 20 M de 2.5 mètres, thermostatisée à 140-165°C. Toutes les intégrations sont prises en triple (déviatoin maximum 1%). Le graphique de $\log \alpha_t$ en fonction du temps donne une excellente ligne droite.

$$\alpha_t = \frac{\text{aire de l'ester non réagi}}{\text{aire du standard interne}}$$

La pente, qui est égale à k_{obs} , est déterminée à l'aide d'un programme des moindres carrés. Les coefficients de corrélation sont dans tous les cas plus grands que 0.99. Les constantes de vitesse du second ordre sont obtenues en divisant k_{obs} par les concentrations en sels correspondantes. Les constantes de vitesse dans le tableau 22 page 103 représentent au moins 3 mesures avec une déviation standard de 2 à 5%.

9. RESUME

Afin d'effectuer des réactions de substitutions nucléophiles bimoléculaires sur des esters méthyliques (mécanisme S_N2) pour donner les acides correspondants, la recherche d'un bon système a conduit aux résultats suivants :

L'étude systématique de l'effet de treize solvants sur la réaction S_N2 entre le méthyle tosylate et l'anion bromure permet de corrélér la constante de vitesse de second ordre avec les coefficients d'activité de A.J. Parker pour l'anion bromure dans les différents solvants [55] , par la relation semi-empirique de la forme :

$$\text{Log } K_S/K_{AN} = A \text{ Log } \delta_{Br}^{AN S} + B$$

Cette relation satisfaisante, avec un coefficient de corrélation de 0.983, permet d'expliquer la réactivité de l'anion bromure dans les différents solvants. Et c'est dans le solvant dipolaire aprotique, l'hexaméthyle phosphore triamide, que nous avons observé la plus forte accélération de la réactivité (par un facteur de 200 par rapport à l'acétonitrile et 90000 par rapport au méthanol). Un changement de solvant peut donc faire varier considérablement la vitesse d'une réaction.

Dans les solvants dipolaires aprotiques, l'ordre de réactivité

des ions halogénures libres est $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$. Dans le système de solvants : pyridine 83.3%-DMF, cet ordre est maintenu à des concentrations de sels voisines de 0.1 M. A des concentrations supérieures de 0.2 M, cet ordre est inversé, ce que nous expliquons par la présence de paires d'ions.

Dans le HMPT, il existe de fortes associations du type cation-solvant et d'autant plus fortes que le cation est plus petit. Ainsi, l'anion est moins soumis aux attractions électrostatiques du cation, donc plus libre et par conséquent plus réactif. L'ordre de réactivité des halogénures de lithium, tétrabutyle ammonium et d'ammonium suit le même ordre que les constantes de dissociation de ces mêmes sels, à savoir : $\text{LiX} > \text{Bu}_4\text{NX} > \text{NH}_4\text{X}$ avec $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$. Les constantes de vitesse extrapolées pour les ions libres sont de $14.4 \text{ mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pour le chlorure et $2.0 \text{ mole}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pour le bromure, quelque soit le cation utilisé. Ainsi, à une concentration de 0.15 M, le chlorure de lithium est dix fois plus réactif que le chlorure d'ammonium et même le bromure de lithium est une fois et demi plus rapide que le chlorure d'ammonium. En étudiant le degré de dissociation de ces halogénures dans le HMPT, et en appliquant l'équation modifiée d'Acree [87],

nous décomposons la constante de vitesse de second ordre k_2 en deux autres constantes k_i pour les ions libres, et k_m pour les paires d'ions. Mais suivant l'équation conductimétrique adoptée (Fuoss-Onsager, Hsia, J.C. Justice...), il n'est pas possible de trouver une valeur cohérente pour la vitesse attribuée aux paires d'ions. Par contre, la réactivité des ions libres est indépendante de la nature du cation, comme le prévoit l'équation d'Acree.

Le chlorure de lithium étant le sel le plus dissocié en milieu HMPT et aussi le plus réactif des nucléophiles employés, nous avons testé ce système pour la décarboxylation d'un ester β -cétonique bien connu, le 2-benzyle-2-carbométhoxycyclopentanone (15a). Le rendement en produit décarboxylé est de 90%. Si nous prenons un autre nucléophile, le cyanure de sodium, nous notons une accélération considérable (5 à 10000) par rapport au système d'Elsinger, c'est-à-dire iodure de lithium dihydraté dans la 2,4,6-collidine [6]. Avec le succès de cette réaction, nous avons clivé des esters méthyliques de l'acide benzoïque avec de hauts rendements (80-95%) et effectué des réactions de compétition entre des esters méthylique et éthylique. Par exemple, un mélange équimoléculaire de mésitoate

de méthyle et de benzoate de méthyle traité par une mole de cyanure de sodium dans le HMPT pendant 24 heures, donne 85% d'acide mésitoïque sans formation de traces d'acide benzoïque. Le clivage des esters méthyliques par le système : cyanure de sodium-HMPT à 75°C qui procède par un mécanisme $B_{Al}2$ est hautement sélectif, puisque nous obtenons des acides à partir d'esters méthyliques et ceci même en présence d'autres fonctions esters dans la molécule. Ce procédé est très intéressant pour la synthèse des produits naturels tels que stéroïdes, alcaloïdes etc.. où souvent il faut transformer sélectivement une seule fonction ester en acide sans avoir à protéger les diverses fonctions si l'on effectue l'hydrolyse classique.

10. BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.F.W. Mc Omie, Protective groups in organic chemistry, Plenum Press, London-New York, 1973.
- [2] a) Goodman and G.W. Kenner, *Advan. Protein. Chem.*, 12, 465 (1957)
b) R.E. Bowman, W.D. Fordham, *J. Chem. Soc.*, 2758 (1951).
- [3] a) H. Swarz and K. Arakawa, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 5691 (1959)
b) R. Schwyzer and P. Sieber, *Helv.*, 42, 972 (1959)
c) M. Bodanszky and V. du Vigneaud, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 5688 (1959)
- [4] a) J.C. Sheehan, P.A. Cruickshank, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 3677 (1956)
b) J.C. Sheehan, K.R. Henery-Logan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 1262 (1957)
c) R.W. Roeske, *Chem. Ind. (London)* 1121 (1959)
d) A. Vollmer, M.S. Dunn, *J. Org. Chem.*, 25, 387 (1960)
e) G.W. Anderson, F.M. Callahan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 359 (1960)
- [5] E. Cherbulliez, J.P. Leber, M. Bouvier, *Helv.*, 36, 1203 (1953)
- [6] F. Elsinger, *Org. Synt.*, 45, 8 (1965)
- [7] W.W. Weaver and J.D. Hutchison, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 261 (1964)
- [8] C.K. Ingold, Structure and Mechanism in organic chemistry, 2nd ed, Cornell University Press, Ithaca N.Y., p. 1142 (1969)
- [9] C.H. Bamford, C.F.H. Tipper, Comprehensive chemical kinetics, Vol. 10, Elsevier publishing company (1972)
- [10] F. Elsinger, Ph.D. Thesis No. 3087, Zürich (1960)
- [11] B. Holmberg, *Ber.*, 45, 2997 (1912)
- [12] M. Polanyi and A.L. Szabo, *Trans. Farad. Soc.*, 30, 508 (1934)
- [13] F.A. Long and L. Friedman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 3692 (1950)
- [14] M.L. Bender, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 1026 (1951)

- [15] a) I.R. Sherwood, W.F. Short, J.Chem.Soc., 1006 (1938)
b) R.D. Haworth, B.P. Moore, J.Chem.Soc., 633 (1946)
- [16] R.W. Jones, J.D.R. Thomas, J.Chem.Soc., B, 661 (1966)
- [17] E. Tommila, C.N. Hinshelwood, J.Chem.Soc., 1801 (1938)
- [18] C.K. Hancock and C.P. Falls, J.Amer.Chem.Soc., 83, 4211 (1961)
- [19] R.B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan and H. Vorbrüggen, J.Amer.Chem.Soc., 88, 852 (1966)
- [20] R.B. Woodward, Science 153, 487 (1966)
- [21] R. Schwyzer, H. Kappeler, Helv., 44, 1991 (1961)
- [22] E. Hardegger, Z.E. Heweihi, F.G. Robinet, Helv., 31, 439 (1948)
- [23] G.H.L. Nefkens, G.I. Tesser, R.J.F. Nivard, Rec.Trav.Chim., 82, 941 (1963)
- [24] J.C. Sheehan and G.D. Daves, J.Org.Chem., 29, 2006 (1964)
- [25] W.A. Cowdrey, E.D. Hughes, S. Masterman, A.D. Scott, J.Chem. Soc., 1252 (1937)
- [26] A.R. Olson, R.J. Miller, J.Amer.Chem.Soc., 60, 2690 (1938)
- [27] F.A. Long, M. Purchase, J.Amer.Chem.Soc., 73, 3267 (1951)
- [28] P.D. Bartlett, P.N. Rylander, J.Amer.Chem.Soc., 73, 4273 (1951)
- [29] J.G. Traynham and M.A. Battiste, J.Org.Chem., 22, 1551 (1957)
- [30] J.F. Bunnet, M.M. Robison, F.C. Pennington, J.Amer.Chem.Soc., 72, 2378 (1950)
- [31] L.P. Hammet and H.L. Pfluger, J.Amer.Chem.Soc., 55, 4079 (1933)
- [32] C.A. Bunton, A.E. Comyns, J. Graham, J.R. Quayle, J.Chem.Soc., 3817 (1955)
- [33] R.A. Sneen and A.M. Rosenberg, J.Org.Chem., 26, 2099 (1961)
- [34] E. Taschner and B. Liberek, Roczniki Chem., 30, 323 (1956)
- [35] F. Elsinger, J. Schreiber und A. Eschenmoser, Helv., 43, 113 (1960)
- [36] S.G. Cohen and A. Schneider, J.Amer.Chem.Soc., 63, 3382 (1941)

- [37] G.S. Hammond and J.T. Rudesill, J.Amer.Chem.Soc., 72, 2769 (1950)
- [38] H.L. Goering, T. Rubin, M.S. Newman, J.Amer.Chem.Soc., 76, 787 (1954)
- [39] M.L. Bender and R.S. Dewey, J.Amer.Chem.Soc., 78, 317 (1956)
- [40] L.R. Barclay, N.D. Hall and G.A. Cooke, Canad.J.Chem., 40, 1981 (1962)
- [41] W.R. Vaughan, J.B. Baumann, J.Org.Chem., 27, 739 (1962)
- [42] F.C. Chang and N.F. Wood, T.L. 2969 (1964)
- [43] A.P. Krapcho, G.A. Glynn and B.J. Grenon, T.L. 215 (1967)
- [44] A.P. Krapcho and A.J. Lovey, T.L. 957 (1973)
- [45] I.T. Harrison, Chem.Com. 616 (1969)
- [46] D.H. Miles and E.J. Parish, T.L. 3987 (1972)
- [47] E.W. Thomas and T.I. Crowell, J.Org.Chem., 37, 744 (1972)
- [48] G.I. Feutrill, R.N. Mirrington, Aust.J.Chem., 25, 1731 (1972)
- [49] J.E. Murry and G.B. Wong, Synth.Comm., 2, 389 (1972)
- [50] P.A. Bartlett and W.S. Johnson, T.L. 4459 (1970)
- [51] M. Berthelot et L. Pean de Saint-Gilles, Ann.Chim., 3ème ser. 65, 385 (1862)
- [52] a) N. Menschutkin, Z.Physikal.Chem., 1, 611 (1890)
b) N. Menschutkin, Z.Physikal.Chem., 5, 589 (1890)
- [53] W. Wislicenius, Ann.Chem., 291, 147 (1896)
- [54] H. Stobbe, Ann.Chem., 326, 347 (1903)
- [55] A.J. Parker, Chem.Rev., 69, 1 (1969)
- [56] R.C. Weast, Handbook of chemistry and physics, 53rd edition, The Chemical rubler co, Cleveland.
- [57] C. Reichardt, Effets de solvant en chimie organique, Flammarion Sciences, (1971)
- [58] R. Alexander, A.J. Parker, J.H. Sharp and W.E. Waghorne, J.Amer.Chem.Soc., 95, 1148 (1972)

- [59] E.D. Hughes and C.K. Ingold, J.Chem.Soc., 244 (1935)
- [60] J.J. Delpuech, Bull.Soc.Chim.France., 1631 (1966)
- [61] C. Reichardt, Ang.Chem., Int.ed. 4, 29 (1965)
- [62] E. Grunwald and S. Winstein, J.Amer.Chem.Soc., 70, 846 (1948)
- [63] M. Gielen and J. Nasielski, J.Organomet.Chem., 1, 173 (1964)
- [64] A. Berson, Z. Hamlet and W.A. Mueller, J.Amer.Chem.Soc., 84, 297 (1962)
- [65] E.M. Kosower, J.Amer.Chem.Soc., 80, 3253 (1958)
- [66] J.J. Delpuech, T.L. 2111 (1965)
- [67] a) E.D. Hughes, C.K. Ingold, J.Chem.Soc., 244 (1935)
b) C.K. Ingold, B.J. Mac Nulty and L.I. Woolf, J.Chem.Soc., 2043 (1948)
- [68] E.R. Swart, J.Chem.Soc., 406 (1957)
- [69] C.A. Bunton, Nucleophilic substitution at a saturated carbon. Elsevier, Amsterdam, Londres, New York, chapter 4, 1963
- [70] a) A.J. Parker, Quart.Rev., 16, 163 (1962)
b) D.J. Cram, B. Richborn, C.A. Kingburg, P. Haberfield, J.Amer.Chem.Soc., 83, 5835 (1961)
- [71] J. Miller, J.Amer.Chem.Soc., 85, 1628 (1963)
- [72] J. Miller, A.J. Parker, J.Amer.Chem.Soc., 83, 117 (1961)
- [73] F.H. Kendall, J. Miller, R. Wang, J.Chem.Soc., 1521 (1971)
- [74] J.E. Gordon, P. Varngheese, Chem.Comm., 1160 (1971)
- [75] L.P. Hammet, Physical organic chemistry, Mc Graw Hill, New York, p. 52 (1940)
- [76] S. Winstein, L.G. Savedoff, S. Smith, I.D.R. Stevens, J.S. Gall T.L. 24 (1960)
- [77] a) P. Beronius, Acta.Chem.Scand. 23, 1175 (1969)
b) P. Beronius, A.M. Nilsson, G. Wikander, Acta.Chem.Scand., 24, 2826 (1970)

- [78] a) P. Beronius, U. Isacsson, A.M. Nilsson, Acta.Chem.Scand.
24, 189 (1970)
b) L. Savedoff, J.Amer.Chem.Soc., 88, 664 (1966)
- [79] R.M. Fuoss, L. Onsager, J.Phys.Chemistry., 61, 668 (1957)
- [80] P. Debye, E. Hückel, Physik.Z., 24, 185 (1923)
- [81] C. De Rossi, B. Sesta, M. Battistini, S. Petrucci, J.Amer.
Chem.Soc., 94, 2961 (1972)
- [82] N.N. Lichtin, M.S. Puar, B. Wasserman, J.Amer.Chem.Soc.,
89, 6678, 1967
- [83] L. Wuepper, A.I. Popov, J.Amer.Chem.Soc., 92, 1493 (1969)
- [84] a) J.C. Justice, Electrochemica.Acta., 16, 701 (1971)
b) C. Treiner et J.C. Justice, J.Chim.Physique., 68, 56
(1971)
- [85] a) A.M. Nilsson, P. Beronius, Z.Physik.Chem.Neue Folge.,
79, 83 (1972)
b) A.M. Nilsson, Acta.Chem.Scand., 27, 2722 (1973)
- [86] N. Bjerrum, Kgl.Danske.Videnskab.Selskab., 9, 7 (1926)
- [87] S.F. Acree, Amer.Chem.J., 48, 352 (1912)
- [88] N.N. Lichtin, N.K. Rao, J.Amer.Chem.Soc., 83, 2417 (1971)
- [89] P. Beronius, L. Palaki, J.Amer.Chem.Soc., 92, 4518 (1970)
- [90] P. Beronius, L. Palaki, Acta.Chem.Scand., 25, 3705 (1971)
- [91] J.J. Delpuech, Bull.Soc.Chim.France., 1624 (1966)
- [92] a) A. Streitwieser, Chem.Rev., 56, 571 (1956)
b) C.G. Swain and C.B. Scott, J.Amer.Chem.Soc., 75, 141 (1953)
- [93] a) E.R. Swart, L.J. Le Roux, J.Chem.Soc., 2210 (1956)
b) L.D. Frashier, F.J. Spieth, J.Phys.Chem., 55, 860 (1951)
c) Farhat-Aziz, E.A. Moelwyn Hughes, J.Chem.Soc., 2635 (1959)
- [94] a) R.M. Fuoss, J.Amer.Chem.Soc., 57, 488 (1935)
b) I.M. Kolthoff, J. Bruckenstein and M.K. Chantooni,
J.Amer.Chem.Soc., 83, 3927 (1961)

- [95] G. Kortüm, Lehrbuch der Elektrochemie., Verlag Chemie, Weinheim, (1957) p. 229.
- [96] J.E. Prue, P.J. Sherrington, Trans.Farad.Soc., 1795 (1961)
- [97] A.R. Martin, J.Chem.Soc., 530 (1930)
- [98] R.A. Robinson, R.H. Stokes, Electrolyts Solutions., Butterworth, London (1959) p. 550
- [99] P. Müller and B. Siegfried, Helv., 54, 2820 (1971)
- [100] J.F. Normant, H. Deshayes, Bull.Soc.Chim.France., 1001, (1969)
- [101] J.Y. Gal, C. Moliton-Bouchetout, T. Yvernault, C.R.Acad.Sc. Paris C, 253 (1972)
- [102] Personal Communication of Dr. Pethybridge, University of Reading (England)
- [103] J.Y. Gal, C. Moliton-Bouchetout, O. Perrier, Bull.Soc.Chim. France., 1212 (1972)
- b) P. Bruno, M. Della Monica, E. Righetti, J.Phys.Chem., 77, 1258 (1973)
- c) H. Brusset, P. Delvalle, J. Garcin, P. Rajaonera, Bull. Soc.Chim.France., 3800 (1969)
- [104] C.J. Pedersen, J.K. Frensdorff, Ang.Chem. Int.Ed., 11, 16 (1972)
- [105] a) R.N. Greene, T.L. 1793 (1972)
- b) M.J. Maskornick, T.L. 1797 (1972)
- [106] L.M. Thomassen, T. Ellingsen, J. Ugelstad, Acta.Chem.Scand., 25, 3024 (1971)
- [107] S. Aivazian, Etude statistique des dépendances., Editions Mir, Moscou (1970) p. 102
- [108] K. Miyoshi, Bull.Chem.Soc.Japan., 46, 426 (1973)
- [109] U. Isacsson, G. Wikander, Acta.Chem.Scand., 26, 1623 (1972)
- [110] J.W. Bell, J. Heisler, H. Tannenbaum, J. Goldenson, J.Amer. Chem.Soc., 76, 5185 (1954)
- [111] H.Normant, Bull.Soc.Chim.France, 791 (1968)
- [112] P.Müller and B. Siegfried, Helv., 55, 2400 (1972)

- [113] R. Alexander, E.C.F. Ko, A.J. Parker, T.J. Broxton,
J.Amer.Chem.Soc., 90, 5049 (1968)
- [114] W. Foerst, Neuere Methoden der präparativen organischen
Chemie, Verlag chemie Weinheim (1960) p. 69-87
- [115] D.H. Mc Daniel and H.C. Brown, J.Org.Chem., 23, 420 (1958)
- [116] a) H.H. Jaffé, Chem.Rev., 53, 191 (1953)
b) H. Van Bekkum, P.E. Verkade and B.M. Wepster, Rec.Trav.
Chim., 78, 815 (1959)
- [117] J. Delhoste, Bull.Soc.Chim.France, 133 (1974)
- [118] G.C. Saler, E.A. Moelwyn Hughes, J.Chem.Soc., 2201 (1952)
- [119] L.F. Fieser and M. Fieser, Reagents for organic synthesis,
J. Wiley and sons, New York (1967) p. 1180
- [120] S.W. Pelletier, Chem.Ind., 1034 (1953)
- [121] J.A. Mills, J.Chem.Soc., 2332 (1951)
- [122] P.S. Pinkney, Org.Synth., Coll.Vol.II, p.116

